

Aus dem Anaesthesie-Zentrum der Universitätskliniken Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lennartz

Gaschromatographische Bestimmungen von Bupivacain in Blut, Urin und Galle der wachen Ratte

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Meinrad Fricke
aus Bocholt

Marburg 1977

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Anaesthesie-Zentrum der Universitätskliniken Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. H. Lennartz

Gaschromatographische Bestimmungen von Bupivacain in Blut, Urin und Galle der wachen Ratte

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Meinrad Fricke
aus Bocholt

Marburg 1977



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Universität Marburg
am 28. 1. 1978

gedruckt mit der Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof. Dr. med F. Neurath
Referent:	Prof. Dr. med R. Dennhardt
Correferent:	Prof. Dr. med H. Lennartz

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Einleitung	1
II Methodik	2
1. Die untersuchte Substanz	2
2. Die Vorbereitung der Versuchstiere	3
a) Tiere der Gruppe I	3
b) Tiere der Gruppe II	5
c) Tiere der Gruppe III	6
3. Die verwendeten Materialien	6
a) Narkosemittel und Gefäßkatheter	6
b) Reagenzien	7
c) Chemische Analyse	7
d) Statistische Auswertung	8
4. Der Versuchsablauf	8
a) Gruppe I	8
b) Gruppe II	9
c) Gruppe III	9
5. Die Aufbereitung der Proben	10
6. Die Analyse	11
a) Gaschromatographische Analyse	11
b) Analyse der Blutgase und des pH-Wertes	13
c) Berechnung der Eichkurve	13
7. Die Überprüfung der Methodik	17
a) Prüfung der Extraktionsausbeute aus Vollblut und Kochealzlösung	17
b) Prüfung der Vollständigkeit der Extraktion	19
c) Recovery	19
III Ergebnisse	22
1. Die Bupivacainkonzentrationen nach intravenöser Gabe von 5 mg/kgKG	22
Gruppe I	
a) Aorta	22

	Seite
b) Galle	26
c) Urin	28
2. Die Bupivacainkonzentrationen nach enteraler Gabe von 20 mg/KgKG	31
Gruppe II	
a) Aorta	31
b) Vena portae	35
c) Vena hepatica	36
d) Galle	40
e) Urin	43
3. Die arteriellen Blutgase und der pH-Wert	47
Gruppe III	
a) Intravenöse Gabe von 5 mg Bupivacain/kgKG	47
b) Enterale Gabe von 20 mg Bupivacain/kgKG	49
IV Methodenkritik	51
V Interpretation und Diskussion der Ergebnisse	53
VI Zusammenfassung	69
VII Literaturverzeichnis	71

Gaschromatographische Bestimmungen von Bupivacain in Blut, Urin und Galle der wachen Ratte.

I Einleitung

Eine Allgemeinnarkose hat Auswirkungen auf nahezu alle Funktionssysteme des Körpers. Wenn auch die Wirkungen auf das Gehirn am anschaulichsten sind, so werden doch auch andere Organe und Organsysteme z. T. erheblich beeinflusst, wie die Niere (BIHLER 1969, KENNEDY 1969), die Leber in Durchblutung und Funktion (BROWN 1972, GELMANN 1975, HEMPEL et al 1975, WHITE et al 1975), das Herz-Kreislaufsystem (BROWN et al 1971, BENTHE et al 1973, KETTLER 1973, SOGA et al 1972), die Atmungsorgane (PRICE et al 1969, HICKEY et al 1973), das Endokrinium (OYAMA 1973) und der Energiestoffwechsel (BIEBUYCK 1973).

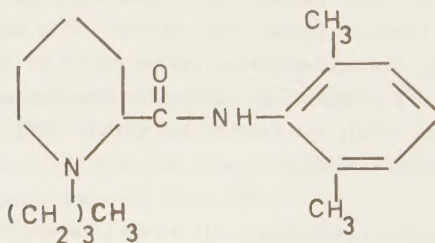
Aber auch eine Regionalanaesthesie mit einem Lokalanaesthetikum zeigt eine derartige Beeinflussung. Lokale (GREEN 1969) oder resorptive (KORTTILA et al 1975) Einwirkungen einer Regionalanaesthesie führen oft zu erheblichen Beeinträchtigungen von Funktionsabläufen (DE JONG et al 1973). In ihren Wirkungen auf Zellmembranen oder auch subzelluläre Membranstrukturen gleichen sich allgemeine und lokale Anaesthetika dagegen in vielen Punkten (ANDERSEN et al 1973). Lokalanaesthetika zeigen in Bezug auf ihr Schicksal im Organismus auf Grund ihrer physikochemischen Eigenschaften eine hohe Empfindlichkeit auf pH-Veränderungen. Die klinisch häufig vorkommende Kombination mit anderen Substanzen, verändert in starkem Maß die Bindung von Lokalanaesthetika am Plasmaproteinkörper (GHONHEIM et al 1974, TUCKER et al 1970) und damit ihre biologische Verfügbarkeit.

Um die Einflüsse der genannten Faktoren soweit wie möglich auszuschalten, werden die vorliegenden Untersuchungen an wachen Ratten durchgeführt; dadurch ist es möglich, unabhängig von Einflüssen durch eine Allgemeinnarkose oder Regionalanaesthesie den Gehalt am Bupivacain nach intravenöser und enteraler Gabe in Aorta, V. portae, V. hepatica, Galle und Urin zu bestimmen.

II Methodik

1. Die untersuchte Substanz

Bupivacain ist ein Lokalanästhetikum vom Amid-Typ mit einem Molekulargewicht von 324,9 und der folgenden Strukturformel:



Es ist eine schwache Base mit einem pK-Wert von 8,1. Nach der Gleichung von HENDERSON und HASSELBACH

$$\text{pK} - \text{pH} = \log \frac{(\text{ionisierte Base})}{(\text{unionisierte Base})}$$

bedeutet dies, daß bei einem pK-Wert, der gleich dem pH-Wert ist, 50 % der Substanz als Base und 50 % als Salz vorliegen. Die Substanz konzentriert sich also in der wässrigen Phase bei Ansäuerung des Milieus.

Bupivacain kommt in den Handel als wässrige Lösung des Salzes mit einem pH-Wert von 5,4. Wegen seiner guten klinischen Eigenschaften hat es seit seiner Einführung in die Klinik im Jahre 1963 durch TELIVUO, WIDMANN (1964), ALBERT und LÖFSTRÖM (1965) immer mehr Verwendung gefunden und ist auch in unserem Institut das Lokalanästhetikum der Wahl.

2. Die Vorbereitung der Versuchstiere

a) Tiere der Gruppe I

Die Untersuchungen werden an weißen, weiblichen Wistar-Ratten mit einem Gewicht zwischen 250 g und 280 g durchgeführt.

Die Tiere werden in Äthertropfnarkose operiert. Nach medianer Laparotomie werden die Gefäßkatheter durch eine mit einem Troikar gesetzte Perforation an der lateralen Bauchwand der Tiere herausgeführt. Die Katheter für die Aorta, die Vena cava, das Duodenum und den Gallengang kommen an der rechten Seite heraus.

Die Aorta abdominalis wird proximal der Bifurkation sorgfältig freipräpariert und locker mit einem Seidenfaden umschlungen. Das technische Vorgehen entspricht den Angaben von AZIZ et al (1964). Im allgemeinen ist es nicht notwendig, die Aorta von der Vena cava freizupräparieren. Die beiden Fadenenden werden mit einem Luftknoten verbunden, so daß eine großzügige Schleife beide Gefäße umfaßt. Der mit einer Stahlkanülenspitze versehene Aortenkatheter wird dann in die Aorta oberhalb des Luftknotens eingestochen. Die beiden Fadenenden werden über dem Schlauch fest verknötet. Durch diese Fixation wird ein Herausgleiten der Kanüle sicher vermieden.

Abbildung I demonstriert die Lage des Katheters in der abdominellen Aorta.



Abb. 1: Operativer Situs der Ratte. Der Katheter ist in die Aorta abd. eingeführt.

In gleicher Weise wird die Vena cava inf. oberhalb der Venae renales katheterisiert. Bei exakter Punktionstechnik treten kaum Flußbehinderungen auf, sofern die Schläuche vorher in eine adäquate Position gebracht worden sind.

Für die Gewinnung der Galle wird eine extrakorporale Choledochusschlinge wie folgt gelegt:

Nach Vereinigung der Gallengänge zum Ductus choledochus wird dieser vorsichtig vom umgebenden Gewebe freipräpariert und mit einem Faden proximal der Einmündung der Ductus pankreatici ligiert. Oberhalb dieser Ligatur wird er mit einer Weckerschere eingeschnitten, und ein PVC-Schlauch wird in Richtung auf die Leber etwa 2 mm vorgeschoben und fixiert. Dieser Schlauch wird zusammen mit den anderen herausgeführt zur Verbindung mit dem Duodenalkatheter, der wie folgt gelegt wird:

Ein PVC-Schlauch wird im Bereich des Antrums durch eine Stichinzision in den Magen eingeführt und durch den Pylorus in das Duodenum vorgeschoben. Die Befestigung erfolgt in Anlehnung an die bei der Gefäßpunktion verwendete Technik mit Hilfe eines feinen Supramidfadens. Der Duodenalkatheter wird herausgeführt und mit dem Gallengangskatheter extrakorporal verbunden. Das Abdomen wird zweischichtig verschlossen. Die Blutgefäßkatheter werden mit verdünnter Heparinlösung gefüllt, mit Stopfen verschlossen und zusammen mit den anderen Kathetern mit dem Fell verklebt. Ein Messingbügel schützt die Schläuche nach einer zusätzlichen Fixierung mit Heftpflaster vor dem Abnagen. Die Tiere werden anschließend bei freiem Zugang zu Futter und Wasser für mindestens drei Tage zur Erholung einzeln in Makrolon-Käfige gesetzt.

b) Tiere der Gruppe II

Die Tiere der Gruppe II werden in gleicher Weise wie oben dargestellt, behandelt. Statt der Vena cava inf. wird bei ihnen die Vena portae in Höhe der Einmündungsstelle der Vena lienalis katheterisiert. Außerdem wird bei ihnen noch ein Katheter in die Vena hepatica eingelegt. Im einzelnen wird folgendermaßen vorgegangen: Die Leberoberfläche wird

soweit freipräpariert, daß der subphrenische Raum mit dem Zusammenfluß der Venae hepaticae mit der Vena cava inf. sichtbar wird. Der Vena-hepatica-Katheter aus sehr flexiblen Siliconkautschukschlauch wird in die linke Zwerchfellkuppel eingelegt. Das Katheterende ist mit einer gebogenen Stahlspitze versehen. Sie wird mit einer Pinzette gefaßt und in einen Hauptstamm der Vena hepatica eingestochen. Bei korrekter Lage wird der Siliconkautschukschlauch mit einem Gewebekleber am tendinösen Teil des Zwerchfells fixiert. Der Vena-hepatica-Katheter wird getrennt von den anderen an der lienalen Bauchwand herausgeführt, mit Heparinlösung gefüllt und mit einem Stopfen verschlossen.

c) Tiere der Gruppe III

Bei den Tieren dieser Gruppe werden in oben beschriebener Weise Katheter in die Aorta, die Vena cava inf. und das Duodenum gelegt.

3. Die verwendeten Materialien

a) Narkosemittel und Gefäßkatheter

Die Tiere werden in Äthertropfnarkose operiert. Zur Anwendung kommt Aether pro narcosi der Firma Hoechst.

Mit Ausnahme des Vena-hepatica-Katheters bestehen alle Gefäßkatheter aus PVC-Schlauch (äußerer Durchmesser 1 mm, innerer Durchmesser 0,6 mm). Jeder Katheter mit einer Länge zwischen 15 und 20 cm trägt an seinem Ende eine dünnwandige Kanülenspitze aus V2A-Stahl. Die Spitze hat einen Außendurchmesser von 0,7 mm und einen Innendurchmesser von 0,5 mm. Die Länge beträgt 10 mm. Sie ist in einem Winkel von 15 Grad scharf angeschliffen und trägt auf der der Öffnung gegenüberliegenden Seite ein zusätzliches Loch. Dadurch ist die Durchgängigkeit auch dann noch gewährleistet, wenn die Spitze der Gefäßwand anliegt.

Da PVC-Schläuche im Organismus durch Herauslösen des Weichmachers verhärten, muß für den Vena-hepatica-Katheter ein anderes Material gewählt werden. Es wird ein Silicon-Kautschuk-Schlauch mit 1,6 mm Außen- und 0,8 mm Innendurchmesser verwendet. Die relative Dickwandigkeit verhindert auch beim Aspirieren von Blut ein Kollabieren des Schlauchs.

Die Kanülenspitze für den Vena-hepatica-Katheter wird aus innenpoliertem Stahlrohr gefertigt. Der Außendurchmesser beträgt 1,4 mm, der Innendurchmesser 0,8 mm. Sie wird in einem Winkel von 90 Grad gebogen. Der Anschliff beträgt wieder 15 Grad. Auch sie ist mit einem zusätzlichen seitlichen Loch versehen. Als Gewebekleber wird Histoacryl^R blau der Firma Braun, Melsungen verwendet.

b) Reagenzien

Für die Aufbereitung der Proben werden folgende Substanzen benutzt:

Äther pro Analysisi. Er wird täglich frisch destilliert. 4N NaOH, 1 N HCl, Dichlormethan pro Analysisi, konz. Ammoniak. Alle Firma Merck, Darmstadt. Carbostesin^R wird von der Firma Woelm, Eschwege, Cyproheptadin-HCl von Sharp und Dohme, München bezogen.

c) Chemische Analyse

Die gaschromatographische Analyse wird im Fraktovap Modell GI 452 der Firma Carlo Erba durchgeführt. Er ist mit dem Integrator Autolab System I von Spectra Physics verbunden. Es werden einmal die Impulse für jeden einzelnen Peak, dann aber auch die Impulse/Peak in Prozent der Summe der Impulse aller Peaks für den gewählten Zeitraum ausgedruckt. Die Säule besteht aus Glas mit einer Länge von 1,6 m und einem Innendurchmesser von 2 mm. Als stationäre Phase dient OV 17 Gaschrom Q 100-120 mesh. Trägergas ist Stickstoff der Firma Messer, Griesheim. Der Flammenionisationsdetektor (FID) wird mit Luft und Wasserstoff,

ebenfalls Messer, Griesheim, betrieben. Die Blutgase und der pH-Wert werden im Gas Check der Firma AVL, Bad Homburg analysiert.

d) Statistische Auswertung

Für die Berechnungen wird der Rechner HP 25 der Firma Hewlett-Packard benutzt. Außerdem kommt ein Computerprogramm des Instituts für Biomedizinische Statistik der Universität Marburg (IMBIS) zur Anwendung.

4. Der Versuchsablauf

Am Versuchstag wird den Ratten in einer flachen Äthernarkose der Schutzverband abgenommen und zu gleicher Zeit ein Harnblasenkatheter gelegt. Wenn der Urin frei abtropft, wird der Schlauch mit Heftpflaster an der Schwanzwurzel der Tiere fixiert. Sie werden dann in einen ihrer Größe entsprechenden Käfig aus Acrylglass gesetzt, der einerseits die Bewegungsfreiheit der Tiere einschränkt, andererseits ungestörte Injektionen in die Katheter und Blutentnahmen gestattet. Die Blutgefäßkatheter werden mit verdünnter Heparinlösung angespült, die Galle kann frei abtropfen. Voraussetzung für die Durchführung der Versuche ist, daß spontan Blut aus den Kathetern zurückläuft.

Frühestens nach 2 Stunden wird mit den Versuchen begonnen.

a) Gruppe I

Den Ratten werden 5 mg/kgKG Carbostesin ^(R) in 1 ml Gesamtvolumen über 1 Minute in die Vena cava inf. injiziert. 1 Minute nach Injektionsende wird mit der Entnahme von Blutproben begonnen. Nach 5, 15, 30, 60 und 120 Minuten werden weitere Proben entnommen. Galle und Urin werden wegen des niedrigeren Flows in größeren Zeitabständen gesammelt. Alle Proben werden bis zur Aufbereitung im Tiefkühlschrank gelagert.

b) Gruppe II

Diesen Tieren werden 20 mg Carbostesin^(R)/kgKG in 3 ml Gesamtvolumen während 1 Minute in den Darm injiziert. 2 Minuten nach Ende der Injektion werden gleichzeitig Blutproben aus Aorta, Vena portae und Vena hepatica entnommen. Die übrigen Proben werden zu den gleichen Zeitpunkten wie in der Gruppe I gewonnen. Parallel zu diesen Versuchen laufen Tiere, die nur Aorten- und Duodenalkatheter haben. Sie bekommen zu identischen Zeitpunkten die gleiche Dosis Carbostesin^(R) appliziert. Diese Tiere dienen als Blutspender. Da das jeweilige Probenvolumen etwa 300 - 500 μ l beträgt, ist eine Bluttransfusion angebracht. Der Konzentrationsverlauf wird bei den Versuchstieren durch die Bluttransfusion nicht meßbar beeinflußt.

c) Gruppe III

Um etwaige Einflüsse des Lokalanästhetikums auf die Blutgase und den pH-Wert zu erfassen, wird den Tieren dieser Gruppe 5 mg Carbostesin^(R)/kgKG intravenös bzw. 20 mg/kgKG enteral verabreicht. 1 oder 2 Minuten nach Injektionsende und dann nach 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 90 und 120 Minuten werden $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$ und der pH-Wert im arteriellen Blut aus der Aorta bestimmt. Die Analysen werden unmittelbar nach der Probenentnahme durchgeführt.

5. Die Aufbereitung der Proben

Die Präparation der Proben für die Gaschromatographie geschieht in Anlehnung an die Verfahren von REYNOLDS (1968) und TUCKER (1970). Zum Probenvolumen wird 0,5 ml (entsprechend 0,5 mg) Cyproheptadin-HCl-Lösung als Standart, 0,5 ml 4N NaOH und 5 ml frisch destillierten Äther gegeben. Anschließend wird geschüttelt, zentrifugiert, der Ätherüberstand in saubere Schliffzentrifugengläschen mit etwa 9 ml Fassungsvermögen überführt und bis zur Trockenheit unter N_2 -Begasung im Wasserbad eingeeengt. Dieser Vorgang wird noch 2mal wiederholt. Anschließend werden in die trockenen Gläschen 2 ml 1N HCl und 5 ml Äther gegeben, geschüttelt, zentrifugiert und die Ätherphase verworfen. Zum sauren wässrigen Extrakt werden 2 ml 4N NaOH und 3 ml Äther gegeben, dann geschüttelt, zentrifugiert und der Ätherüberstand in saubere Schliffzentrifugengläschen überführt und unter N_2 im Wasserbad bis zur Trockenheit eingeeengt. Dieser Schritt wird noch zweimal wiederholt. In die trockenen Gläschen wird nun 1 ml Ammoniak gegeben, mit 5 ml Äther gewaschen, die Ätherphase in frische Gläschen überführt und eingedampft. Durch dieses Vorgehen werden Spuren von Natronlauge entfernt, die sonst zu Verunreinigungen im Chromatogramm führen.

Danach werden die Gläschen mit Äther gespült und der Ätherextrakt in Spezialgläschen für die Gaschromatographie überführt und entsprechend eingeeengt.

6. Die Analyse

a) Gaschromatographische Analyse

Zur gaschromatographischen Analyse wird ein Temperaturprogramm von 230-280°C , bei einem Anstieg von 2°C /min gefahren. Der Einspritzblock hat eine Temperatur von 280°C, ebenso der FID. Nach jedem Durchgang wird die Säule bei 320°C ausgeheizt.

Die trockenen Spezialgläschen für die Gaschromatographie werden mit 7 µl Dichloräthan gespült. Die Gesamtmenge wird in eine Hamilton-Spritze aufgenommen und in den Gaschromatographen gegeben. Ein typisches Chromatogramm zeigt die Abbildung II.



Abb. II: Gaschromatographische Analyse einer Blutprobe (Aorta, 30 min nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG Bupivacain). B = Bupivacain C = Cyproheptadin.

b) Analyse der Blutgase und des pH-Wertes

Die Proben für die Blutgasanalyse werden unmittelbar aus dem Aortenkatheter in innen heparinisierte Glaskapillaren abgenommen. Das Füllungsvolumen des Katheters wird verworfen. Nach der Entnahme werden die Proben sofort im Gas-Check der Firma AVL analysiert. Die Katheter werden mit NaCl-Lösung freigespült und bis zur nächsten Abnahme verschlossen.

c) Berechnung der Eichkurve

Zur Berechnung der Substanzmengen pro Probe bzw. pro Milliliter Probenvolumen wird eine Eichkurve für Bupivacain erstellt.

Im Einzelnen wird folgendermaßen vorgegangen:

2 ml einer 0,25 %igen Carbostesinlösung mit 1 ml Ammoniak werden 5 x mit je 5 ml Äther extrahiert und die Extrakte in einem 20 ml Meßkolben zur Trockne eingeeengt. Die trockenen Meßkolben werden danach mit Methanol bis zur Marke aufgefüllt. Von einer 0,0443 %igen wässrigen Cyproheptadinlösung werden 5 x 2 ml mit 1 ml Ammoniak 5 x mit je 5 ml Äther extrahiert, in einen 10 ml-Meßkolben überführt und zur Trockne eingeeengt. Der Meßkolben wird wieder bis zur Marke aufgefüllt, jetzt werden Mischungen beider Lösungen hergestellt, so, daß zu je 0,5 ml Cyproheptadinlösung wechselnde Mengen Carbostesinlösung zugegeben werden. Die Gemische werden zur Trockne eingeeengt und in 0,25 ml Dichlormethan aufgenommen.

In den Gaschromatographen werden jeweils genau 5 μ l injiziert. Die entsprechenden Mengen der Substanz in μ g und die Impulse im GC in Millionen sind in Tabelle I dargestellt.

Tabelle I Meßwert zur Eichkurve

Probe	Cypro (/ug)	Bupi (/ug)	Imp. CY (x 10 ⁶)	Imp. Bupi (x 10 ⁶)
1	4,43	0,25	3,18	0,16
2	4,43	0,35	3,14	0,21
3	4,43	0,50	3,13	0,31
4	4,43	1,00	3,22	0,64
5	4,43	2,00	3,10	1,23
6	4,43	3,50	3,11	2,13
7	4,43	5,00	3,31	3,17
8	4,43	6,00	3,14	3,58
9	4,43	7,50	3,21	4,29
10	4,43	10,00	3,23	5,16
11	4,43	12,50	3,19	5,64
12	4,43	12,50	3,17	5,57
13	4,43	15,00	3,37	6,36
14	4,43	20,00	3,33	7,92
15	4,43	20,00	3,65	8,29

Aus den Meßwerten ergibt sich, daß die Empfindlichkeit des GC für 4,43 µg Cyproheptadin konstant ist, für Bupivacain aber eine nicht-lineare Beziehung zwischen den vorgegebenen Mengen Substanz und den gemessenen Impulsen aufweist. An die aus den erhaltenen Meßwerten und den vorgegebenen Mengen Bupivacain konstruierte Kurve wird mit Hilfe eines Computerprogramms (IMBIS HIMMELMANN) eine Funktion angepaßt.

Sie lautet: $y = 0,2024 e^{3,0206 \log (x+1)}$

$$\ln \frac{y}{0,2024} = \frac{1}{3,0206}$$

Aufgelöst nach x ergibt sich: $x = 10^{\frac{\ln \frac{y}{0,2024}}{3,0206} - 1}$.

Hiernach werden die Mengen an Bupivacain in den Einzelproben aus den Versuchen berechnet, wobei x die Menge in µg und y die Anzahl der Impulse/Probe in Millionen bedeutet. Da 4,43 µg Standard $3,25 \times 10^6$ Impulse ergeben, den Proben aber 5 µg zugegeben wird, ergibt sich $3,65 \times 10^6$ Imp./5 µg. Aus den Meßwerten errechnet sich wie folgt ein Umrechnungsfaktor:

$y' = \frac{3,64}{\text{Imp. Stand}} y$. y' wird in die obige Gleichung zur Berechnung der Mengen an Bupivacain eingesetzt und auf 1 ml Probenvolumen umgerechnet.

In Abbildung III sind die aus Tabelle I sich ergebenden Meßwerte und die daraus errechnete Funktion graphisch dargestellt. Der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,9743, die Sicherheit $r^2 = 0,9493$.

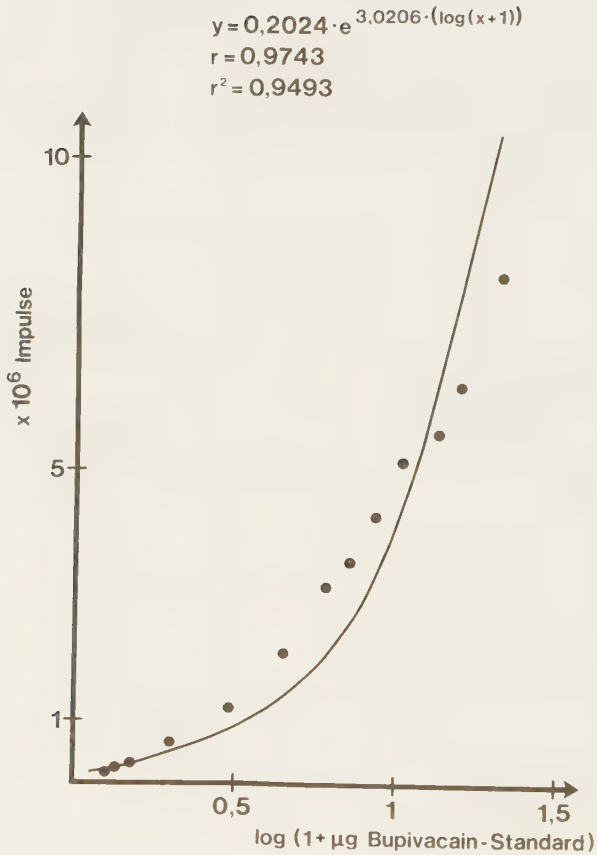


Abb. III: Eichkurve zur Berechnung der Bupivacain-Konzentrationen.

Ordinate: gemessene Impulse der GC

Abszisse: vorgegebene Substanzmenge Bupivacain

Die Kurve stellt die den Meßwerten angepaßte Funktion dar.

7. Die Überprüfung der Methodik

a) Prüfung der Extraktionsausbeute aus Vollblut und Kochsalzlösung

Extraktionen aus Vollblut und Plasma können zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (SJÖSTRAND et al. 1973), und zwar durch Aufnahme von Bupivacain in die Blutzellen. Die Penetration von Bupivacain in zelluläre Bestandteile des Blutes ist abhängig von der Konzentration und dem pH. In unseren Versuchen werden die Blut- und Plasmaproben bis zur Aufbereitung im Tiefkühlfach aufbewahrt, was bei den Vollblutproben zur Hämolyse führt. Beim Vergleich der Extraktionsausbeute zwischen Wasser und heparinisiertem Vollblut läßt sich kein Unterschied feststellen. Es wird im Einzelnen folgendermaßen verfahren:

1 ml einer 0,25 % Carbostesin^(R)-Lösung werden in einem 5 ml Meßkölbchen vorgelegt. Dann wird mit isotoner Kochsalzlösung bis 5 ml aufgefüllt. Von dieser Lösung werden 0,1 ml in ein anderes 5 ml-Meßkölbchen gegeben und mit frischem, heparinisiertem Blut aufgefüllt. Nach Inkubation für 30 Min. bei 37° C im Wasserbad unter leichtem Schütteln werden nach Abkühlung auf Raumtemperatur 1 ml mittels Eppendorf-Pipette in Spültechnik in ein Gemisch aus 0,5 ml 4N NaOH und 1 ml Cyproheptadinstandardlösung (0,05 mg/ml) in je drei Schliffzentrifugengläser gegeben und in der oben beschriebenen Weise extrahiert.

Ein weiteres Meßkölbchen wird statt mit Blut mit NaCl-Lösung aufgefüllt und in gleicher Weise behandelt. Die erhaltenen Prozentwerte des Gaschromatogramms für den Standard werden gleich 100 % gesetzt und die Prozentzahlen für Carbostesin berechnet.

In Tabelle II sind die Prozentzahlen wiedergegeben. Daraus ergibt sich bei der angewandten Technik kein Unterschied in der Extraktionsausbeute.

Tabelle II Extraktionsausbeute aus Wasser und Blut

Wasser	1	100 %	:	41,38 %	
	2	100 %	:	40,36 %	MW 100 % : 40,32 % = 2,48
	3	100 %	:	39,22 %	Differenz + 2,82 %
Blut	1	100 %	:	40,53 %	
	2	100 %	:	41,73 %	MW 100 % : 41,47 = = 2,41
	3	100 %	:	42,15 %	

b) Prüfung der Vollständigkeit der Extraktion

Die Vollständigkeit der Extraktion wird auf folgende Art untersucht: Nach dreimaliger ätherischer Extraktion im alkalischen Milieu wird die Wasserphase noch dreimal mit Äther extrahiert. Die ätherischen Überstände werden gesammelt. Die wässrige Phase wird angesäuert und mit der sauren Wasserphase aus der ersten Extraktion vereinigt. Dann wird mit Äther gewaschen, der Äther aber nicht verworfen, sondern unter Stickstoff eingeeengt. Nach Alkalisieren mit 4 N NaOH werden die vereinigten Wasserphasen dreimal mit Äther extrahiert, mit dem Äther der ersten Extraktion vereinigt, eingeeengt, nochmals mit Ammoniak gewaschen, in Dichlormethan aufgenommen und in den GC gegeben. Mit dem Ätherextrakt aus der sauren Phase wird ebenso verfahren. In den Nachextraktionen werden noch 0,54 % der Bupivacaindosis und 2,81 % der Cyproheptadindosis gefunden.

c) Recovery

Um die Wiederfindungsrate zu überprüfen wird folgendermaßen vorgegangen: 2 ml der handelsüblichen 0,25 % Bupivacainlösung werden mit 1 ml konz. Ammoniak alkalisiert und 5 mal mit je 5 ml frisch destilliertem Äther extrahiert. Die Extrakte werden in einem 20 ml Maßkolben zur Trockne eingeeengt. Danach wird mit Methanol auf 20 ml aufgefüllt. Jeweils 50, 100, 200, 400, 1000, 1500 und 2000 μ l werden in Spezialgläschen für die Gaschromatographie überführt und zur Trockne eingeeengt. Sie werden in 250 μ l Dichlormethan aufgenommen und genau 5 μ l werden in den GC gegeben. Die Impulse pro Probe werden gemessen.

Die einzelnen Proben enthalten dann folgende Mengen Bupivacain:

1. 0,25 μ g
2. 0,5 μ g
3. 1,0 μ g
4. 2,0 μ g
5. 5,0 μ g

Dann werden zu 4 ml Blut 13 μ l, entsprechend 65 μ g, Bupivacainlösung gegeben. Es wird eine Verdünnungsreihe wie folgt aufgestellt:

1 ml Stammlösung wird mit 1 ml Blut verdünnt. Davon werden wieder 1 ml mit 1 ml Blut verdünnt. Dieser Vorgang wird noch 4 mal wiederholt. Es ergeben sich daraus folgende Bupivacainkonzentrationen pro Milliliter Blut:

1. 0,5 μ g
2. 1,01 μ g
3. 2,03 μ g
4. 4,06 μ g
5. 8,12 μ g

Jeweils 0,5 ml werden mit 0,5 μ g Cyproheptadin-HCl vermischt, in der üblichen Weise extrahiert und in den GC gegeben. Die Impulse/Probe werden gemessen und den Impulsen der ersten Extraktion gegenübergestellt.

Durch Interpolieren erhält man korrespondierende Mengen an Bupivacain.

Die Abb. IV zeigt das Ergebnis graphisch. Auf der Abszisse sind die Impulse der blutigen Extrakte aufgetragen, auf der Ordinate die der wässrigen. Die 45°-Gerade stellt eine 100 %ige Recovery dar. Danach ergibt sich eine Wiederfindungsrate von mehr als 100 %. Der Überschuß erklärt sich aus dem Untergrundpeak, den der Integrator fälschlicherweise dem Bupivacainpeak zuschlägt. Der Mittelwert aus 23 Chromatogrammen beträgt für den Untergrund 40919 Impulse, das sind 16,3 % der Impulse für 0,25 μ g Bupivacain. Für höhere Konzentrationen wird er aber so gering, daß man ihn vernachlässigen kann.

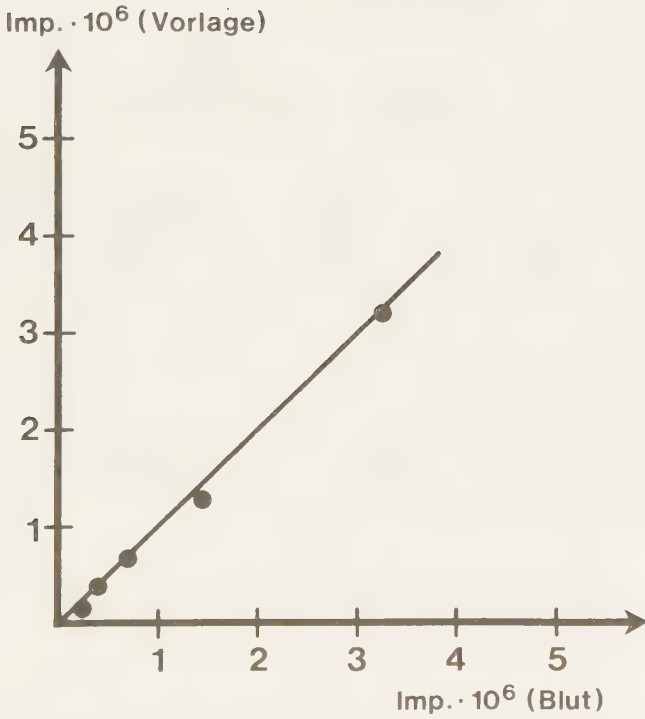


Abb.IV: Recovery

Ordinate: gaschromatographisch gemessene Impulse der Vorgabe
Abszisse: gaschromatographisch gemessene Impulse der Extrakte
aus Blut.

Die Gerade markiert eine Recovery von 100 %

III Ergebnisse

1. Die Bupivacainkonzentrationen nach intravenöser Gabe von 5 mg/kgKG

Gruppe I

a) Aorta

In der Tabelle III sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der Bupivacainkonzentrationen in der Aorta von 7 Versuchstieren nach 5 mg/kgKG Carboesthesin i. v. dargestellt.

Tabelle III Mittelwerte und Standardabweichungen der Bupivacainkonzentrationen in der Aorta nach 5 mg/kg KG i.v.

	t	1'	5'	15'	30'	60'	120'
n = 7	$\bar{X}$	7,8	3,8	1,8	1,5	0,6	0,2
	S	3,4	2,5	1,9	1,3	0,5	0,2

Die fünfte Abbildung zeigt die Ergebnisse in einer Graphik in linearem Maßstab. Auf der Ordinate ist die Bupivacainkonzentration in $\mu\text{g/ml}$ Probenvolumen, auf der Abszisse die Zeit in Minuten aufgetragen. Die Punkte stellen die Mittelwerte aus 7 Tierversuchen $\pm$ SD, dar. Der Zeitpunkt 0 markiert das Ende der intravenösen Injektion.

Die Konzentration fällt von der ersten Minute nach Injektionsende bis zur 10. Minute steil ab, der Abfall verlangsamt sich dann, und ab der 60. Minute nähert sich die Kurve allmählich dem 0-Wert, den sie aber bis zur 120. Minute noch nicht wieder erreicht hat.

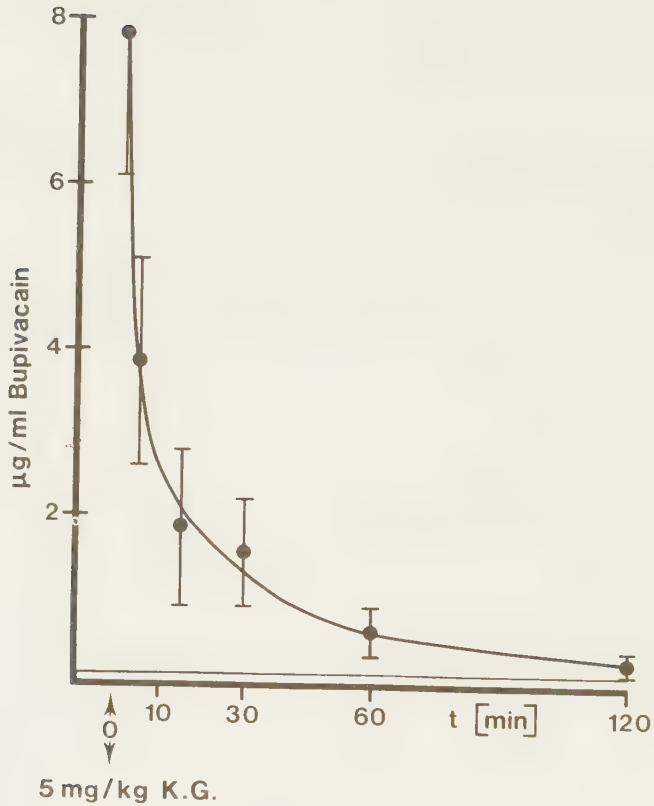


Abb.: V Konzentrationsverlauf von Bupivacain in der Aorta nach intravenöser Gabe von 5 mg/kg KG; lineare Darstellung. Eingezeichnet sind Mittelwerte $\pm$ SD von 8 Versuchstieren.

Die ~~sechste~~ Abbildung gibt die gleichen Verhältnisse im halblogarithmischen Maßstab wieder. Auf der Ordinate ist die Bupivacainkonzentration im logarithmischen Maßstab in $\mu\text{g/ml}$ Probenvolumen aufgetragen, auf der Abszisse linear die Zeit in Minuten. Einem geschwungenen Kurvenverlauf bis etwa zur 13. Minute folgt ein linear abfallender Abschnitt bis zum Ende des Untersuchungszeitraums.

b) Galle

Bei 7 Tieren der Gruppe I konnte die Galle nach intravenöser Gabe von 5 mg Bupivacain/kgKG gesammelt und auf ihren Gehalt an freiem Bupivacain untersucht werden.

Die Mengen, die gefunden werden konnten, sind sehr gering. Deshalb wurde auf eine graphische Darstellung verzichtet. Die Tabelle IV gibt lediglich die Einzelwerte der in der Sammelgalle in den entsprechenden Zeiträumen gefundenen Substanzmengen wieder.

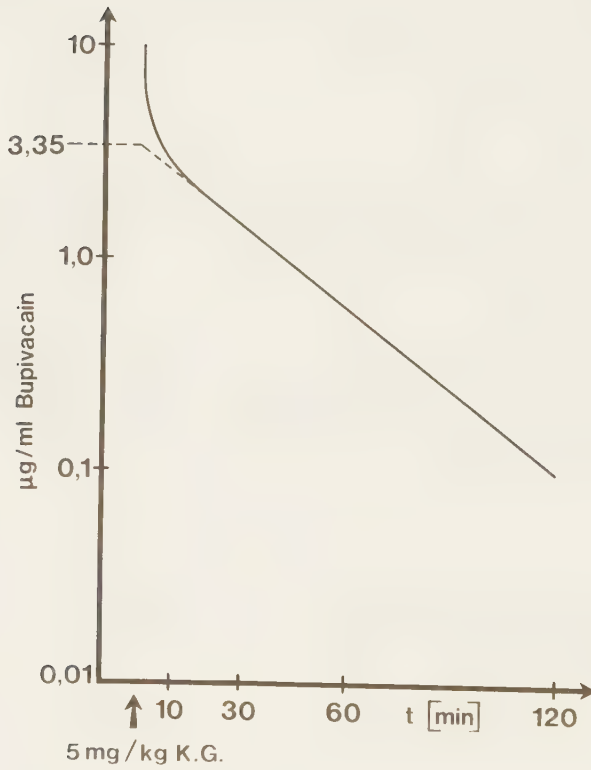


Abb. VI: Halblogarithmische Darstellung der Bupivacain-Konzentrationen in der Aorta nach 5 mg/kg KG i. v. Weitere Erläuterungen im Text.

Tabelle IV Gehalt von Bupivacain in der Galle nach 5 mg/kg KG i.v.

$\frac{\mu\text{g Bu}}{\text{ml}}$

t	0'-15'	15'-30'	30'-60'	60'-120'
1		0,03	0,04	0,04
2		0,35	0,4	
3	0,06	0,03	0,2	0,008
4	0,2	0,07	0,04	0,03
5	0,9	0,7	0,3	0,1
6	2,2	0,6	0,08	
7	0,6	0,35		0,08

c) Urin

Urin wird über einen Harnblasenkatheter bei 4 Tieren gesammelt. Sowohl der Urinfluß als auch die ausgeschiedenen Mengen/Zeit weisen große Schwankungen auf.

Die Tabelle V gibt einmal die Urinvolumen in $\mu\text{l}/\text{Zeit}$ wie auch die in diesen Volumina gefundenen Mengen in μg Bupivacain wieder. Außerdem ist noch die Urinmenge berechnet, in der 1 μg Bupivacain ausgeschieden wird. Die renal ausgeschiedenen Bupivacainmengen sind vom Urinfluß weitgehend unabhängig.

Die Abbildung VII zeigt die Urinausscheidung von Bupivacain zusammen mit dem Konzentrationsverlauf in der Aorta. Die Säulen stellen die ausgeschiedene Bupivacainmenge in $\mu\text{g}/\text{ml}$ pro 15-Min-Periode dar.

Tabelle V Gehalt von Bupivacain im Urin nach 5 mg/kg KG i. v.

	t	0'-15'	15'-30'	30'-60'	60'-120'	$\mu\text{l} / \mu\text{g Bu}$
μg	1	6,42			0	78
μl		1,000			400	
μg	2	14,0		3,6	1,25	13,3
μl		150		50	50	
μg	3	17,6	7,4	57,6	12,0	17,4
μl		500	500	600	50	
μg	4	16,7		43,3	6,48	9,1
μl		260		140	200	

n = 4

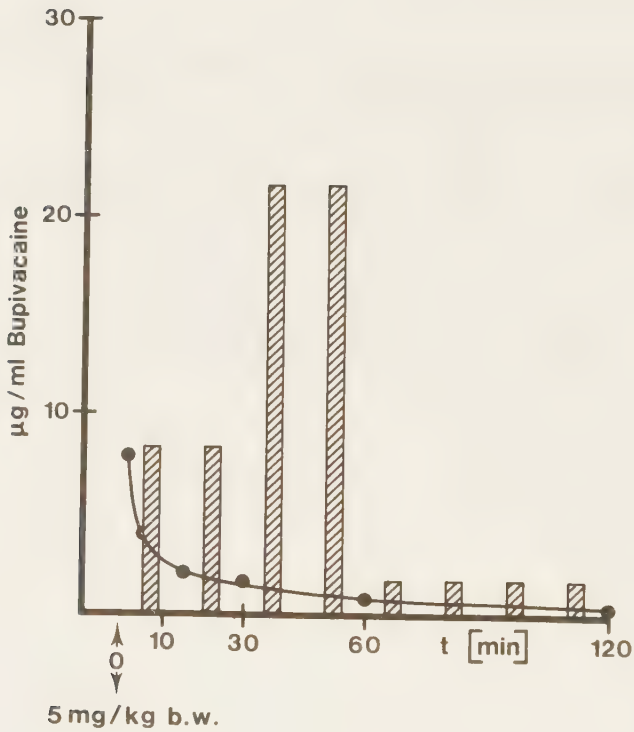


Abb. VII: Urin-Ausscheidung von nativem Bupivacain nach Gabe von 5 mg/kg KG i. v.

Säulen: Bupivacain-Ausscheidung pro 15 min

Kurve: Bupivacain-Konzentrationen in der Aorta

2. Die Bupivacainkonzentrationen nach enteraler Gabe von
20 mg/kg KG (Gruppe II)

a) Aorta

Im arteriellen Blut aus der Aorta finden sich nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG Bupivacain folgende Verhältnisse, die aus Tabelle VI zu ersehen sind. Es sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen aus 8 Tierversuchen aufgeführt.

Tabelle VI: Mittelwerte aus Standardabweichungen der Bupivacain-Konzentrationen in der Aorta nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG.

	t	2'	5'	15'	30'	60'	120'
n = 8	$\bar{X}$	2,4	4,4	7,9	4,0	1,8	0,5
	S	3,7	3,4	4,6	3,0	1,2	0,6

Die Abbildung VIII zeigt die Ergebnisse graphisch dargestellt. Auf der Ordinate ist wieder die Bupivacainkonzentration in $\mu\text{g/ml}$ Proben-
volumen, auf der Abszisse die Zeit in Minuten aufgetragen. Zum Zeitpunkt 0 ist die Injektion beendet. Die Punkte stellen die Mittelwerte aus 8 Tierversuchen dar.

Es kommt zu einem raschen Anstieg des Serumspiegels, der um die 35. Minute sein Maximum erreicht, danach abfällt und in der 120. Min. seinen Ausgangswert noch nicht wieder erreicht hat. Der Höchstwert ist zwar zeitlich versetzt, absolut aber etwa gleich hoch, wie nach i. v. Gabe eines Viertels der Dosis.

Die halblogarithmische Darstellung zeigt Abbildung IX. Die Dimensionen von Ordinate und Abszisse entsprechen denen in Abbildung V.

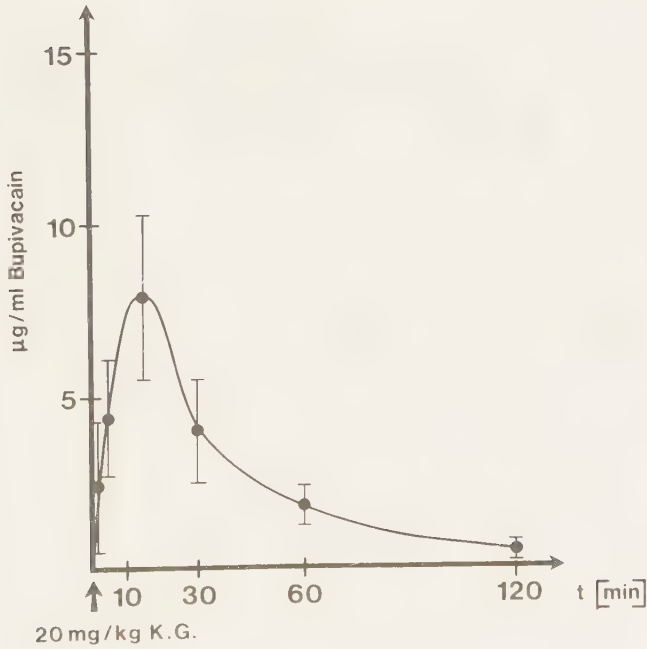


Abb. VIII: Konzentrationsverlauf von Bupivacain in der Aorta nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG; lineare Darstellung. Mittelwerte und Standardabweichungen von 8 Versuchstieren.

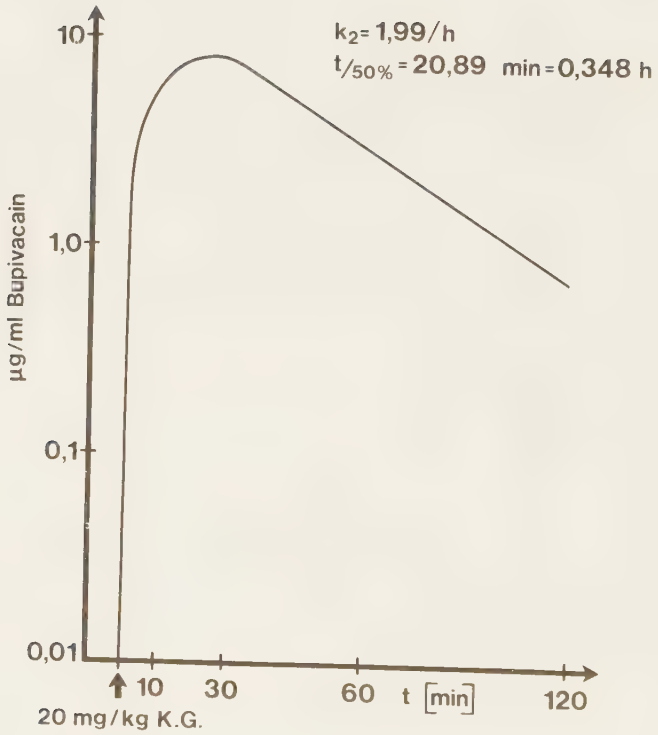


Abb. IX: Halblogarithmische Darstellung der Bupivacain-Konzentrationen in der Aorta nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG .

Weitere Erläuterungen im Text.

Die Konzentrationskurve steigt steil an, durchläuft ein Maximum, das durch die Meßwerte aber nicht eindeutig festgelegt werden kann, und geht nach der 35. Minute in einen linear abfallenden Schenkel über.

b) Vena portae

Im Blut der Vena portae finden sich nach enteraler Gabe von 20 mg/Bupivacain/kg KG Konzentrationen, wie sie Tabelle VII zeigt. Mittelwerte und Standardabweichungen aus 10 Tierversuchen sind angegeben.

Tabelle VII Mittelwerte und Standardabweichungen der Bupivacain-Konzentrationen in der Vena portae nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG.

	t	2'	5'	15'	30'	60'	120'
n = 10	$\bar{x}$	25,0	23,8	14,5	9,7	3,5	1,4
	s	17,3	7,3	4,3	4,1	1,8	1,6

Die Graphik in Abbildung X zeigt den Konzentrationsverlauf über die Zeit. Zwischen der 2. und 5. Minute nach Injektionsende hat die Konzentrationskurve ihr Maximum erreicht. Der Abfall ist ähnlich schnell wie in der Aorta nach i. v. Gabe. In der 120. Minute ist die Konzentration auf 1,4 gamma Bupivacain abgefallen. Daraus ist zu ersehen, daß Carbostesin vom Dünndarm sehr rasch aufgenommen wird. Durch das relativ große Injektionsvolumen von 3 ml ist nicht zu erwarten, daß der Konzentrationsverlauf nur die Resorptionsverhältnisse im Duodenum wieder spiegelt.

c) Vena hepatica

Bei 5 Tieren ist es gelungen, Blut aus der Vena hepatica zu gewinnen. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Blutspiegel zu den entsprechenden Entnahmezeitpunkten sind Tabelle VIII zu entnehmen.

Tabelle VIII Mittelwerte und Standardabweichungen der Bupivacain-Konzentrationen nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG in der Vena hepatica

	t	2'	5'	15'	30'	60'
n = 5	$\bar{x}$	5,1	11,6	12,5	6,5	4,4
	S	5,3	7,7	5,4	4,7	2,2

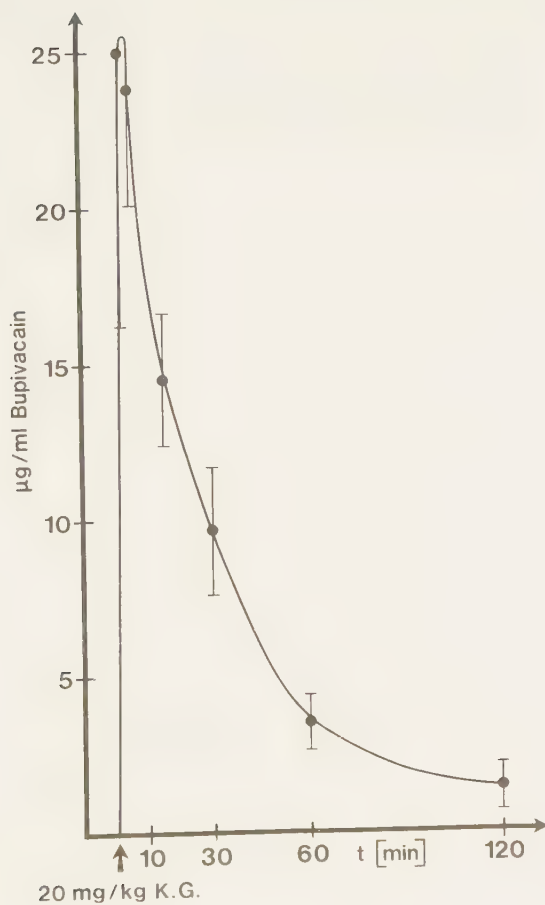


Abb. X: Konzentrationsverlauf von Bupivacain in der Vena portae nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG
Mittelwerte und Standardabweichungen von 10 Versuchstieren.

Die dazu gehörige Graphik zeigt die Abbildung XI. Die Dimensionen von Ordinate und Abszisse sind die gleichen wie in den vorigen Abbildungen. Wie ersichtlich, kommt es zu einem steilen Anstieg der Konzentration, die ein Maximum durchläuft und danach rasch abfällt. Der Kurvengipfel liegt sowohl in Bezug auf die Zeitachse als auch auf die Konzentrationsachse zwischen denen von Aorta und Vena portae.

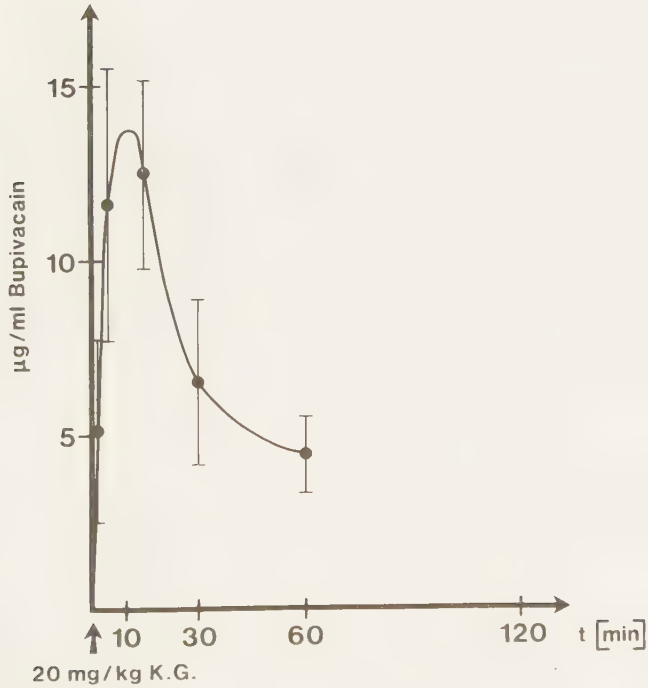


Abb. XI: Konzentrationsverlauf von Bupivacain in der Vena hepatica nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG.
Mittelwerte und Standardabweichungen von 5 Versuchstieren.

Die Abbildung XII macht das deutlich. In dieser Graphik sind die Blutspiegelkurven aus Aorta, Vena hepatica und Vena portae in ein Koordinatensystem gezeichnet. Außer den verschiedenen Maxima in Bezug auf Zeit und Höhe sind die Kurvenverläufe sonst recht ähnlich.

d) Galle

Die Tabelle IX enthält die Einzelwerte der in der Sammelgalle bei 4 Tieren gefundenen Mengen an freiem Bupivacain. Wie schon bei den Tieren der Gruppe I ist auch hier die Schwankungsbreite sehr groß. Trotzdem ist zu erkennen, daß die in der Galle ausgeschiedenen Mengen größer sind als in der Gruppe I, die Gallenausscheidung also eine deutliche Dosisabhängigkeit zeigt. Setzt man die in der Galle ausgeschiedenen Substanzmengen - auf 15-Minuten-Portionen verteilt - in Bezug zum Konzentrationsverlauf in der Vena portae wie in Abbildung XIII, wird diese Tatsache anschaulich.

Tabelle IX Gehalt von Bupivacain in der Galle nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG.

$\frac{\mu\text{g Bu}}{\text{ml}}$	t	0'-15'	15'-30'	30'-60'	60'-120'	120'-180'
		29,3	21,1	6,7	1,1	0,6
		4,2	10,0	0	0	0,6
		4,9	3,3	0	0	0
		16,3	4,9	0	1,2	0

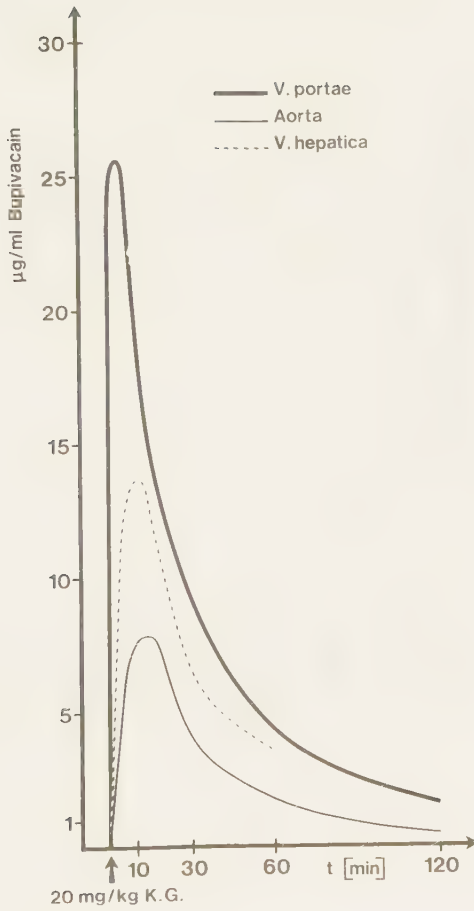


Abb. XII: Darstellung der Konzentrationsverläufe von Bupivacain in Aorta, Vena portae und Vena hepatica.
Weitere Erläuterungen im Text.

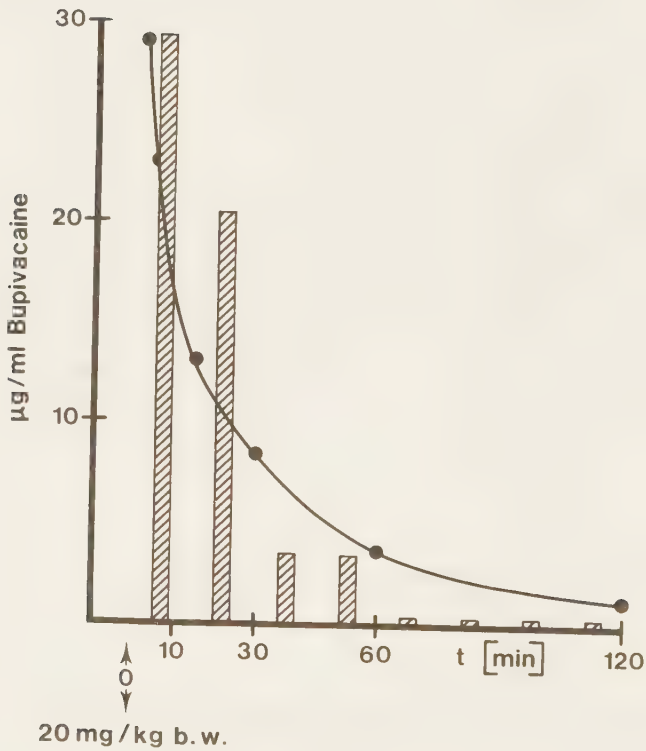


Abb. XIII: Biliäre Ausscheidung von nativem Bupivacain nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG; Darstellung eines Einzelversuchs.

Säulen: Bupivacain-Ausscheidung pro 15 min

Kurve: Bupivacain-Konzentrationen in der Vena portae

Im Vergleich zur Blutkonzentration sind die Mengen in der Galle in der zweiten Hälfte der ersten Stunde nur noch sehr gering.

e) Urin

Die Urinausscheidung von Bupivacain bei den Tieren der Gruppe II zeigt eine ähnliche Tendenz wie in der Gruppe I. Auch hier fallen, wie in Tabelle X zu sehen, die großen Unterschiede in den Urinkonzentrationen von Bupivacain und in den absolut ausgeschiedenen Mengen an Substanz zwischen den einzelnen Versuchstieren auf.

Tabelle X Gehalt von Bupivacain im Urin nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG.

t	0'-15'	15'-30'	30'-60'	60'-120'	$\mu\text{l}/\mu\text{g Bu}$
μg_1	0	40,44	12,11	3,39	37,5
	400	200	500	1000	
μg_2	11,34	225,00	39,02	55,2	4,4
	250	150	750	300	
μg_3	39,5	25,9	96,9	85,5	8,02
	450	1200	300	250	
μg_4	6,24	43,55	22,2	81,5	8,1
	500	250	450	42	
μg_5		62,9			2,38
		150			

In Abbildung XIV sind die in den 15-Minuten-Portionen gefundene Bupivacainmengen in $\mu\text{g/ml}$ dem Verlauf der Konzentration in der Aorta gegenübergestellt, wobei die deutliche Dosisabhängigkeit der Urinausscheidung sichtbar wird, wenn sie auch nicht so ausgeprägt ist, wie in der Gegenüberstellung von Konzentrationen in der Vena portae zu den Mengen in der 15-Minuten-Sammelgalle.

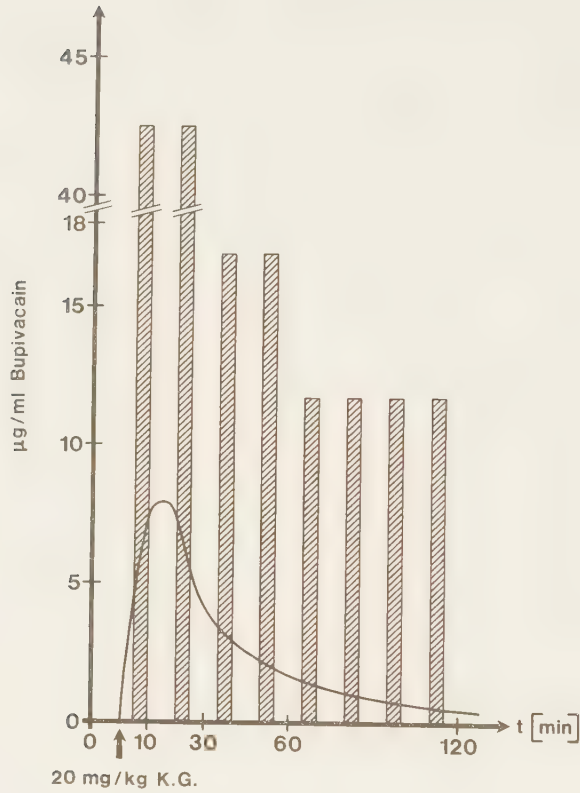


Abb. XIV: Urin-Ausscheidung von nativem Bupivacain nach enteraler Gabe von 20 mg/kg KG.

Säulen: Bupivacain-Ausscheidung pro 15 min

Kurve: Bupivacain-Konzentration in der Aorta

3.) Arterielle Blutgase und pH

a) Intravenöse Gabe von 5 mg Bupivacain/kgKG

Im arteriellen Blut aus der Aorta finden sich nach 5 mg Bupivacain/kgKG i. v. Normalwerte für den pO_2 und den pCO_2 . Auch das pH zeigt keine Abweichung von der Norm, wenn auch eine gewisse Neigung zur Respiratorischen Alkalose sichtbar wird.

Die Tabelle XI enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen des pO_2 , des pCO_2 und der Wasserstoffionenkonzentration.

Tabelle XI pO_2 , pCO_2 und pH in der Aorta nach 5 mg Bupivacain/
kg KG i. v.

	t	0	1'	5'	10'	15'	20'	30'	40'	60'	90'	120'
pCO_2	$\bar{x}$	36,1	33,9	33,2	33,6	35,2	35,5	36,0	37,3	36,9	36,4	37,6
n = 5	s	1,37	3,38	1,88	2,05	1,68	1,63	2,56	1,97	2,25	1,67	1,2
pO_2	$\bar{x}$	81,2	79,6	81,1	78,6	82,2	82,1	82,6	81,5	81,4	80,9	82,3
	s	5,93	16,5	9,32	12,47	8,0	8,63	5,9	6,33	4,43	1,29	6,36
pH	$\bar{x}$	7,46	7,47	7,47	7,46	7,46	7,46	7,45	7,46	7,47	7,47	7,47

b) Enterale Gabe von 20 mg Bupivacain/kg KG

Auch nach enteraler Gabe von 20 mg Bupivacain/kg KG kommt es zu keinen kritischen Veränderungen im pO_2 , pCO_2 und pH, trotz der höheren Dosierung. Allerdings ist der zeitliche Verlauf unruhiger, die Schwankungen besonders des pO_2 stärker. Die Tabelle XII zeigt die Mittelwerte der entsprechenden Parameter.

Tabelle XII pO_2 , pCO_2 und pH in der Aorta nach enteraler Gabe von
20 mg Bupivacain/kg KG.

	t	0	2'	5'	10'	15'	20'	30'	40'	60'	90'	120'
pCO_2	$\bar{x}$	36,1	38,2	37,3	35,2	34,9	34,7	35,1	33,4	36,7	34,9	37,5
n = 2												
pO_2	$\bar{x}$	75,5	88,2	88,5	94,0	91,7	88,1	90,4	97,4	92,6	89,0	84,8
pH	$\bar{x}$	7,43	7,44	7,44	7,46	7,47	7,45	7,44	7,45	7,43	7,45	7,44

IV Methodenkritik

Zum Untersuchungsgang sind eine Reihe kritischer Anmerkungen zu machen. Generell für alle Tierversuche gilt, daß sie nicht auf die Verhältnisse beim Menschen Übertragbar sind. Daß sie dennoch ihre Berechtigung haben, steht außer Frage. Die vorliegende Untersuchung soll dazu beitragen, Basisprobleme zu behandeln. Eine unmittelbare klinische Relevanz ist dabei nicht ins Auge gefaßt worden. Ohne die Kenntnis der Basis, auf der man sich bewegt, kann man nach Ansicht von CRAWFORD 1975 keine klinischen Schlußfolgerung ziehen. Einen wesentlichen Einfluß auf die Ergebnisse hat der Zustand der Tiere nach der Laparotomie. GELMAN 1975 wartete mit den Untersuchungen zur Leberdurchblutung an Katzen unter Halotananaesthesia 4 - 7 Tage, um die Auswirkungen der Laparotomie selbst auf die Leberdurchblutung abklingen zu lassen. In den vorliegenden Untersuchungen war ein solch langer Erholungszeitraum nicht möglich, weil die Tiere bis dahin entweder die Katheder abgefressen oder herausgezogen hätten oder die Katheder verstopft gewesen wären. JOHNSTONE 1973 macht in seiner Zusammenfassung über die metabolische und endogene Antwort auf ein Trauma besonders auf die Störungen in der Stickstoffbilanz aufmerksam. Der Katabolismus in der postoperativen Phase betrifft auch - und für die Erholungszeit oft entscheidend - die Proteine nicht so sehr die Strukturproteine, sondern die schneller umgesetzten Plasmaproteine und das Enzymeiweiß. Nach schwerwiegenden Eingriffen muß das Energieangebot bis zu 4mal größer sein als normal, um eine ausgeglichene Stickstoffbilanz zu erhalten.

Der Einfluß der Plasmaeiweißbindung auf die Verteilung und Elimination von Lokalanästhetica ist von TUCKER et al. 1970 ausführlich dargelegt worden. Bei der Erfassung der enteralen Resorption blieb die Leberlymphne unberücksichtigt. Abgesehen von den großen Operationstechnischen Schwierigkeiten waren orientierende Befunde in der intestinalen Lymphe nicht dazu angetan, die Nichtberücksichtigung dieses Mediums als schwerwiegenden Mangel zu empfinden. Die recht großen Standardabweichungen von den Mittelwerten erklären sich aus der Fragestellung und den Versuchsubjekten und stehen in Einklang mit den Befunden anderer Untersucher. Nach

FINGL und WOODBURY 1975 sind im microsomalen wie nichtmicrosomalen Abbau intraindividuelle Schwankungen bis zum 6fachen möglich. Die Kalibrierungskurve aus den Gaschromatogrammen für Bupivacain- und Cyproheptadin-Standards entspricht im Verlauf einer Exponentialfunktion. Bei isolierter Betrachtung des Konzentrationsbereichs von 0,25 μg bis 5 μg anhand der Meßwerte ist auch ein Linearverlauf möglich. Erst höhere Konzentrationen decken den exponentiellen Charakter der Beziehung auf. REYNOLDS et al. 1968 finden für den Bereich von 0,0625 bis 1 μg eine lineare Beziehung. Allerdings benutzen sie Methadonhydrochlorid als Standard. TUCKER fand 1970 mit Cyclicin als Standard eine lineare Beziehung im Bereich von 0,02 bis 20 μg . Andererseits erscheint die Übereinstimmung zwischen errechneter Funktion und gemessenen Werten hinreichend genau um sie zur Berechnung der unbekannten Chromatogramme zu benutzen. Durch den großen Zeitaufwand, den Operation, Versuchsdurchführung und Präparation der Proben erfordern, ist es nicht möglich, alle Proben unter absolut gleichen gaschromatographischen Bedingungen zu analysieren. In der Zwischenzeit werden immer andere Programme mit anderen Säulen gefahren. Außerdem altern Säulen und Dichtungen, so daß genau gleiche Bedingungen nicht reproduzierbar sind. Diese technischen Voraussetzungen bringen methodische Fehler ins Spiel, die aber im Vergleich zu den Schwankungen, die biologisches Material per se zeigt, recht gering sein dürften. Um keine rechnerische Scheingenauigkeit vorzutäuschen, werden die Ergebnisse auf- und abgerundet. Interessant ist die Tendenz, nicht der absolute Meßwert.

V Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Für die Untersuchung der Eigenschaften von Lokalanaesthetika existieren verschiedene Versuchsmodelle an Tieren, und in den letzten Jahren zunehmend auch am Menschen. Sie unterscheiden sich im wesentlichen durch die verschiedenen Applikationsformen und die Tierspezies, an denen die Ergebnisse gewonnen werden. Nach der Zusammenstellung von COVINO und VASSALLO 1976 werden die Wirkungen von Lokalanaesthetika nach intradermaler Applikation vorwiegend an Meerschweinchen durchgeführt. Die oberflächenanaesthetischen Eigenschaften untersucht man gewöhnlich an der Kaninchencornea oder der Trachea dieser Tiere. Vereinzelt sind auch beim Menschen intratracheale Gaben von z. B. Xylokain untersucht worden (ABU MAHDI et al. 1975, SCOTT et al. 1976), wobei sich herausstellt, daß die Resorption rasch erfolgt. Aber auch Applikationsformen wie in der Humanmedizin sind üblich. Ischiadicusblockade und Blockade des Plexus Brachialis benutzen KAO, C. Y. 1966, ARBERG, G. 1972, AKERMANN, B. 1973, TRUAUT, A. B. 1958 (alle zit. nach COVINO und VASSALLO 1976) zur Untersuchung der peripheren Nervenblockade. Ebenso werden Epidural- und Spinalanaesthesie auch bei Tieren angewendet. Benutzt werden Hunde, Kaninchen, Schafe, Katzen und Meerschweinchen. (AKERMANN 1973, ATROM et al. (zit. nach COVINO und VASSALLO) DUCE et al. 1969, LUDUFNA 1957, BIETER et al. 1936).

Mit diesen Techniken ist es möglich, Latenzzeit, Dauer und Effektivität der Anaesthesie zu untersuchen. Für pharmakokinetische Untersuchungen werden ähnliche Applikationsformen und Versuchstiere gewählt. GOEHL et al. 1973 benutzen Ratten und Affen, ³H-Bupivacain wird subkutan gegeben. BELFRAGE et al. 1975 geben Hunden 0,75 mg/kg Kg intramuskulär nach einer Hallotannarkose. HANSON et al. und KRISTERSON et al. 1965 geben Mäusen ¹⁴C-markiertes Mepivacain intravenös, NAKANISHI 1969 (zit. nach HENN 1971) benutzt Ratten für seine Untersuchungen mit ¹⁴C-markierten Bupivacain. SJÖSTRAND et al. untersuchen 1973 die Verteilung von ³H-Bupivacain an Kaninchen nach i. v. Gabe in Äthernarkose. In den letzten Jahren häufen sich zunehmend die Veröffentlichungen, in denen

die Verteilung und Biotransformation von Lokalanästhetika auch am Menschen untersucht werden, z. T. an Patienten während chirurgischer Interventionen, teilweise auch an gesunden Versuchspersonen. SCOTT et al. 1973 geben Bupivacain und Etidocain gesunden Vpn intravenös und verfolgen den Serumspiegel aus der Arterie, um das Verteilungsvolumen zu bestimmen. Auch REYNOLDS et al. 1971, ALTTRETE et al. 1970, TUCKER 1970 und MAGNO 1976 untersuchen die Pharmakokinetik von Lokalanästhetika am Menschen. Während bei Tieren die Aktivitätsverteilung der markierten Substanzen in Geweben untersucht wird (HANSON et al. KRISTERSON et al. 1965, NAKANISHI 1969, SJÖSTRAND 1973 et al.) und/oder die Verteilung und die Metaboliten der nativen Substanz in der Regel gaschromatographisch oder auch dünnenschichtchromatographisch (GOEHL et al. 1973, BELFRAGE et al. 1975) beschrieben werden, stehen beim Menschen ausgedehnten Probenentnahmen ethische Aspekte entgegen. Die Tiere stehen bei den Versuchen z. T. unter dem Einfluß von Narkosen (BELFRAGE, SJÖSTRAND), die nicht zu ignorierende Einflüsse auf Organfunktionen oder Verteilungsphänomene haben. OYAMA 1973 beschreibt in seiner Übersicht multiple Veränderungen durch nahezu alle gebräuchlichen Anaesthetika auf die endokrinen Organe. ANDERSEN et al. 1973 schildern die vielfachen Auswirkungen von Lokal- und Allgemeinanaesthetika auf die aktiven und passiven Transportvorgänge an biologischen Membranen. Während TUCKER et al. 1970 a und 1970 b die Rolle der Plasmaeweißbindung für die Verteilung und Biotransformation herausstellen, weisen GHONHEIM et al. 1974 auf ihre Beeinflussung durch andere Medikamente wie klinisch gebräuchliche Prämedikationssubstanzen hin. Der Metabolismus einer Substanz ist in vivo nicht zuletzt auch abhängig von der Leberdurchblutung (SCOTT et al. 1973, ALDRETTE et al. 1970). Sie wird aber durch praktisch alle Allgemeinanaesthetika empfindlich gestört (GELMANN 1975, COOPERMANN 1972). In invitro-Versuchen an der Ratte kann BROWN 1972 zeigen, daß Halothan, Äther, Chloroform und Methoxyfluran die Glukuronidkonjugation von Lebermikrosomen dosisabhängig zwischen 25 % - 30 % senken.

Ob sich diese Veränderungen auch in in-vivo-Experimenten reproduzieren lassen, läßt der Autor offen. HEMPEL et al. 1975 weisen auf

die Hemmung des Fremdstoffabbaus in der Leber durch flüchtige Narkotika hin. WHITE et al. 1975 können eine Verlängerung der Halbwertszeit von Ketamin bei Ratten durch eine Halothannarkose nachweisen.

Es kommen viele Faktoren zusammen, die Einfluß gewinnen können auf die Pharmakokinetik. BOYES 1975 zitiert in seiner Übersicht über den Metabolismus der Lokalanaesthetika vom Amidtyp die Untersuchungen von STENSON et al. 1971 und THOMSON et al. 1973, die über höhere Spiegel von Xylocain berichtet haben, wenn sie es Patienten mit Herzinsuffizienz, Lebersirrhose oder Dialysepatienten gegeben haben. Durch das niedrigere HZV wird der primäre Verteilungsraum für die Substanz nach i. v. Gabe geringer als normal, d. h. die Gefahr ist größer, daß die noch relativ gut durchbluteten Organe Hirn und Herz auf dem Blutwege eine toxische Konzentration erreicht. Daß auch Störungen im SBH, die praktisch bei jeder Narkose entweder als respiratorische oder metabolische Azidose oder beides auftreten, die Verteilung von Lokalanaesthetika erheblich verändern, haben SJÖSTRAND et al. 1973 an Kaninchen zeigen können. Will man möglichst ausschließlich Effekte des Lokalanaesthetikums selbst auf seine Verteilung untersuchen, erscheint es logisch, die o. g. übrigen Faktoren weitgehendst auszuschalten. Das ist aber nur möglich, wenn den Tieren außer der zu untersuchenden Substanz keine weiteren Medikamente gegeben werden.

Wenn in der Literatur Mengen von Substanz im Blut angegeben sind, so wird nach Ansicht von TUCKER 1975 häufig nicht scharf genug definiert, um was es sich handelt. Plasma- und Vollblutkonzentration werden oft gleichgesetzt, was nicht in jedem Fall gerechtfertigt ist. Die Plasmakonzentration läßt die Bindung an Blutzellbestandteile unberücksichtigt. Für toxikologische Effekte ist nur der freie, nicht gebundene Anteil entscheidend, der verschiedenen Beeinflussungen unterliegt (TUCKER 1971 I und II). Auf der anderen Seite wird eine Substanz in-vivo nicht per Plasma, sondern per Vollblut zur Verteilung, Biotransformation und Elimination angeboten. In solchen Fällen ist es vernünftiger, die Mengen im Vollblut zu bestimmen. In dieser Arbeit wird so verfahren. Ein weiterer Faktor ist die Frage, aus welcher Gefäßprovinz die Blutprobe

stammt. Arterielle und venöse Proben sind keineswegs gleichzusetzen. Eine arteriovenöse Differenz von 20 % - 40 % bis zu einer Stunde nach Applikation ist nicht selten. (TUCKER 1970 II, BELFRAGE et al. 1975) Nach 30 bis 60 Minuten sind die Konzentrationen in arteriellen und venösen Proben nahezu gleich. Repräsentativ für die Verhältnisse in gut durchbluteten Organen sind Mengen in der Arterie, nicht die in der Vene. (TUCKER et al. 1975). In der vorliegenden Arbeit sind die Gefäßprovinzen definiert, aus denen die Proben entnommen wurden. Um die Empfindlichkeit der Nachweismethode nicht unnötig zu strapazieren, werden vergleichsweise hohe Dosierungen von Bupivacain gewählt. Was die i. v. Gabe betrifft, so liegt sie mit 5 mg/kg Kg im Bereich der toxischen Dosis. HENN 1971 weist auf den Einfluß der Injektionsgeschwindigkeit hin. Die Injektionsgeschwindigkeit von 5 mg pro Minute war doch so groß, um bei 4 von 7 Tieren der Gruppe I Zeichen einer cerebralen Intoxikation hervorzurufen. Für die enterale Gabe liegen keine Vergleichsdaten von der Ratte vor. Auch hier zeigten 5 von 10 Tieren meist leichte Intoxikationserscheinungen. Auf Grund der dargestellten Gegebenheiten lassen sich die Ergebnisse in dieser Untersuchung nur mit großen Einschränkungen auf die Befunde anderer Autoren übertragen. Übereinstimmende oder widersprüchliche Tendenzen lassen sich allerdings schon erkennen.

Besprechung der Ergebnisse

Eichkurve

Umstände, die in der Methodenkritik schon dargelegt sind, beeinflussen den Verlauf der Eichkurve. Meßgeräte wie ein Gaschromatograph arbeiten nur in einem mehr oder weniger engen Bereich annähernd linear. Die mit den Eichlösungen angebotenen Mengen sind so gewählt, daß sie den Bereich umfassen, der sich auch in den Probenextrakten findet. Die statistische Auswertung der Kurven aus Meßwerten und angepaßter Funktion ergibt mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,9743$ und einer Sicherheit $r^2 = 0,9493$

eine so gute Übereinstimmung, daß die Vereinfachung der Berechnung der unbekannten Chromatogramme mit Hilfe der Exponentialfunktion erlaubt erscheint.

Aorta Gruppe I

Die Blutspiegelkurve aus der Aorta nach 5 mg/kg Bupivacain i. v. zeigt den für eine reine Elimination typischen Verlauf. Nach einem sehr raschen Abfall, der Ausdruck der Durchmischung und Verteilung in die einzelnen Kompartimente ist, kommt es zu einem exponentiellen Abfall über die Zeit, der sich klarer noch zeigt, wenn die Kurve in ein halblogarithmisches Raster gezeichnet wird. Der Kurvenverlauf entspricht denen, die TUCKER und BOAS 1971, SCOTT et al. 1973 und TUCKER et al. 1975 an Patienten und freiwilligen Versuchspersonen nach i. v. Infusion von Xylocain, Etidocain und Bupivacain gewinnen konnten. Nach WIDMAN 1975 sind Absorption und Verteilung eines Lokalanästhetikums von drei Hauptfaktoren abhängig: Dem Injektionsort, der Injektionsart und der Substanz selbst. SCOTT et al. 1973 und TUCKER et al. 1975 bestimmten den Konzentrationsverlauf nach 10minütiger intravenöser Infusion von Bupivacain in einer Gesamtdosis von 25 bzw. 50 bzw. 75 mg. TUCKER äußert in der selben Arbeit die Ansicht, daß Änderungen in der Plasmaeiweißbindung einen Einfluß auf die Verteilung haben könnten, einen Effekt, den GHONHEIM et al. 1974 für klinisch irrelevant halten, zumal sich die Eiweißbindung im Bereich zwischen 0,4 bis 10 microgramm / ml nicht wesentlich ändert (für Bupivacain zwischen 97 % und 80 % (TUCKER 1975). Allerdings ist die Plasmaeiweißbindung speziesabhängig (WIDMAN 1975). Daten für die Bindung von Bupivacain im Rattenplasma liegen nicht vor. Trotz der erheblichen Unterschiede in Spezies und Methodik finden sich doch hinsichtlich der Verteilung und Elimination gewisse Parallelen. Die Unterschiede sind gleichwohl gravierender. Nach GLADKE und V. HATTINGBERG 1973 lassen sich unter den Bedingungen einer reinen Eliminationskurve nach i. v. Gabe pharmakokinetische Daten mit hinreichender Genauigkeit auch aus graphischen Darstellungen bestimmen. Man erhält auf diese Weise y_0 , die Konzentration zum Zeitpunkt t_0 .

extrapoliert aus den exponentiellen Verlauf der Kurve auf die Zeitachse, aus der man das initiale Verteilungsvolumen nach der Beziehung $V = \frac{D}{y_0}$ berechnen kann, wobei D die verabreichte Dosis ist. Das initiale Verteilungsvolumen V ist nicht gleichzusetzen mit dem Volumen realer physiologischer Räume. Es repräsentiert basierend auf dem Gehalt einer Substanz in arteriellen Proben lediglich die Summe der Faktoren wie Verdünnung und Durchmischung im Blut und Abwanderung in extravasale Räume. Nur im Falle einer Substanz, die die Blutbahn im Untersuchungszeitraum nicht verläßt, ist es ein Maß für den intravasalen Raum. Aus dem Verlauf der Blutspiegelkurve in der Aorta läßt es sich mit V berechnen. Weiterhin läßt sich die Eliminationskonstante k_2 und die Halbwertszeit $t/50\%$ bestimmen, $k_2 = \frac{\ln y_1 - \ln y_2}{t_2 - t_1}$

wobei y_1 und y_2 Konzentrationen zum Zeitpunkt t_1 und t_2 sind,
 $t/50\% = \frac{\ln 2}{k_2}$.

SCOTT et al. 1973 TUCKER et al. 1975 geben allerdings unterschiedliche Werte in der exponentiellen Eliminationsphase für die Halbwertszeit und das Verteilungsvolumen für Bupivacain an.

Der Grund dafür mag darin zu suchen sein, daß die einen ein 2-Kompartimentenmodell und anderen ein 3-Kompartimentenmodell benutzt und SCOTT et al. venöse Blutproben, TUCKER et al. aber arterielle Blutproben genommen haben. Obendrein gibt es große intraindividuelle Unterschiede im mikrosomalen und nichtmikrosomalen Abbau bis zu einem Faktor 6 (FINGL und WOODBURY 1975). Aus der Eliminationskurve von Bupivacain nach 5 mg/kgKg i. v. bei der Ratte läßt sich y_0 mit 3,35 $\mu\text{g/ml}$ Bupivacain $t/50\% = 0,414 \text{ h} = 24,7 \text{ Minuten}$ und $k_2 = 1,467 / \text{h}$ bestimmen. Das bedeutet, daß die Elimination bei der Ratte erheblich rascher verläuft als beim Menschen, eine Tatsache, die nicht verwundert, zieht man zum Vergleich andere Tierspezies oder Substanzen heran. So metabolisiert der Hund Dolantin (R) z. B. 4mal schneller als der Mensch, die Ratte verstoffwechselt diese Substanz noch schneller (BURNS 1973). Die Eliminationskonstante k_2 ist zwar für die gleiche Substanz, das gleiche Tier und bei gleichen Organfunktionen dieses Tieres immer identisch. Es besteht aber keine Überein-

stimmung zwischen verschiedenen Spezies für eine Substanz. Außerdem ist sie abhängig vom Funktionszustand der Organe, die die Elimination steuern, und kann und wird also umgekehrt für Organfunktionstests benutzt. Auf diese Tatsachen wird weiter unten noch eingegangen.

Galle

Sowohl von ^{14}C -Mepivacain, einem Homologen von Bupivacain, wie auch von ^{14}C -Bupivacain selbst ist Aktivität in nichtunerheblichem Ausmaß in der Sammelgalle von HANSON et al. 1965 bzw. NAKANISHI 1969 (zit. nach HENN 1971) nachgewiesen worden. Sie wird aber für Metaboliten zugehörig gehalten. SJÖSTRAND et al. 1975 kommen allerdings nach einer 20 Minuten-Infusion von Bupivacain an Kaninchen zu dem Schluß, daß in der Galle keine Metaboliten zu finden sind, ebensowenig wie in Urin oder Blut. Für die biliäre Exkretion gibt es ein speziesspezifisches Schwellenmolekulargewicht. Substanzen kleinerer Molekulargewichte werden so gut wie gar nicht über die Galle ausgeschieden. In der Zusammenstellung von P. C. HIROM et al. 1972 wird das Schwellenmolekulargewicht für organische Anionen bei der Ratte mit 325 ± 50 angegeben. Mit einem Mol.-Gewicht von 324,9 liegt das Bupivacainmolekül gerade in dem kritischen Bereich. Allerdings liegen Lokalanaesthetika bei physiologischem pH-Wert als Kationen vor. Nach den Untersuchungen von HIROM et al. 1972 ist sowohl das Vorhandensein als auch das Fehlen einer biliären Exkretion in den vorliegenden Ergebnissen zu erwarten gewesen. Nun lassen sich aber in der Galle nach 5 mg Bupivacain/kgKG i. v. nur Spuren von Substanz in den 15-Minuten-Portionen finden. Teilweise sind die Mengen so gering, daß die Zuverlässigkeit der Bestimmung darunter leidet. Die Mengen an Gallenflüssigkeit, die gesammelt worden sind, betragen immerhin 100 bis 500 μl in 30 Minuten. Als normaler Ausscheidungsweg kommt die Sekretion von nativen Bupivacain über die Galle nach diesen Befunden nicht in Frage. Etwas anders liegen die Verhältnisse bei Tieren der Gruppe II, auf die weiter unten noch eingegangen wird.

Urin

Durch die portionsweise Sammlung des Urins und die getrennte Bestimmung von Bupivacain in den einzelnen Portionen werden die deutlichen intra-individuellen Schwankungen in der Urinmenge, die pro 15 Minuten ausgeschieden wird, als auch in den Mengen an Bupivacain, die sich bestimmen lassen, sehr augenfällig. Im Untersuchungszeitraum lassen sich bei den Tieren der Gruppe I rund 1 % der applizierten Dosis unverändert im Urin wiederfinden. Die Menge ist im Vergleich zu anderen Untersuchern recht hoch. REYNOLDS 1971 findet beim Menschen 6 % unverändertes Bupivacain in 24 h -Sammelurin, GOEHL et al. 1973 finden bei der Ratte nur 2,8 % Bupivacain im Urin wieder, beim Affen sind es 5,9 % in 24 Stunden. REYNOLDS gibt allerdings nur 0,62 mg/kgKg i. v. und GOEHL et al. geben 2 mg/kgKg s. c. Beide Dosen führen zu erheblich niedrigeren Blutspiegeln, d. h. das Angebot an Substanz ist für die Niere viel kleiner. Da die Clearance einer Substanz dosis abhängig ist, verwundert der recht große Anteil im Urin in dieser Untersuchung weniger. Als weiterer Faktor mag der Urin-pH eine Rolle gespielt haben. Hier wurde der Urin-pH nicht bestimmt und nicht aktiv beeinflusst. Schwache Basen, wie sie Lokalanästhetica darstellen, werden im sauren Urin schneller ausgeschieden als im neutralen oder gar alkalischen. Unter Blutspiegeln, die auch nach klinischen Dosierungen auftreten, wie sie REYNOLDS und SJÖSTRAND benutzt haben, ist die Urinausscheidung sicher geringer. Bei Betrachtung der Chromatogramme fallen Peaks auf, die im 0-Urin nicht vorhanden sind, aber sich im Laufe der Untersuchung zeigen und auch zu- und abnehmen, die als mögliche Metaboliten in Frage kommen. Eine genauere Analyse hätte aber den Rahmen dieser Arbeit gesprengt. GOEHL et al. 1973 finden als einzigen Metaboliten im Sammelurin von Ratten 3-Hydroxy-Bupivacain, wobei 2,2 % der Gesamturinausscheidung von Bupivacain als nichtkonjugiertes 3-Hydroxy-Bupivacain und 22 % als konjugierte Verbindung vorliegen.

Aorta 20 mg/kg KG

Der Verlauf der Konzentrationskurve in der Aorta nach enteraler Gabe von 20 mg Bupivacain/kg KG über die Duodenalsonde spiegelt das Schicksal der Substanz nach enteraler Applikation wieder. Bei der Darstellung im halb-logarithmischen Raster kommt es im Anfangsteil der Kurve zu Überlagerungen von 3 Effekten, deren Resultierende graphisch dargestellt ist. Invasion ins Blut, Durchmischung und Verteilung bestimmen den ersten Abschnitt, der logarithmisch-lineare Kurvenverlauf ist Ausdruck der Eliminationsvorgänge. Die Steilheit des initialen Anstiegs wird bestimmt durch die Geschwindigkeit der Resorption aus dem Darm und dem Schicksal der Substanz bei der Passage durch die Leber und Lunge. Bei der Passage durch die Leber ergeben sich 3 mögliche Ausscheidungswege, die Galle, die Leberlymphe und das Blut der V. hepatica. Alle drei bestimmen den weiteren Verlauf der Kurve. Da nach TUCKER 1975 die Dispositionskinetik von der Dosis unabhängig ist, die Eliminationskonstante also für eine Substanz und ein Individuum identisch ist, ist theoretisch die gleiche Eliminationskonstante nach enteraler wie nach i. v. Gabe zu erwarten. Aus dem logarithmisch linearen Verlauf lassen sich wiederum die Eliminationskonstante und die Halbwertszeit bestimmen. Gemäß den Bedingungen für eine Bateman-Funktion (GLANKE und V. HITTINGBERG 1973), um eine solche handelt es sich hier offenbar, lassen sich zwar aus dem linearen Schenkel die Daten für die Eliminationsgenetik abgreifen, - y_0 aber zur Bestimmung des initialen Verteilungsvolumens ist nicht zu bestimmen, weil sich Bupivacain nach TUCKER et al. 1975 und BOYES et al. 1971 in mehreren Kompartimenten verteilt.

Aus der Graphik lassen sich die Eliminationskonstante k_2 mit 1,99/h und die Halbwertszeit $t_{50\%}$ mit 0,348 h bzw. 20,89 Minuten berechnen. Im Vergleich mit den Daten, die aus dem Konzentrationsverlauf nach intravenöser Gabe gewonnen sind, erscheint es berechtigt, die oben zitierte theoretische Erwartung als durch den Versuch bestätigt anzusehen.

V. portae

Der Konzentrationsverlauf in der V. portae spiegelt die Resorption aus dem Darm unter den weiter unten beschriebenen Voraussetzungen wieder. In der intestinalen Lymphe finden sich jedenfalls nur unbedeutende Mengen an unveränderter Substanz wieder. Der Kurvenverlauf gleicht dem aus der Aorta nach der gleichen Dosis und Applikationsart.

Die Fläche unter der Kurve entspricht unter folgenden Bedingungen der Menge an Bupivacain, die über den Darm vom Körper aufgenommen wird:

- 1.) Es findet keine Metabolisierung von Bupivacain im Darm statt.
- 2.) Es werden keine Metaboliten resorbiert, mögen sie nun aus Stoffwechselprozessen in der Darmwand selbst oder aus Metabolisierungsleistungen der Darmbakterien stammen.
- 3.) Der Anteil, der von der intestinalen Lymphe aufgenommen wird, ist zu vernachlässigen.
- 4.) Über porto-cavale Anastomosen wird kein oder ein sehr geringer Anteil der verabfolgten Dosis an der Leber vorbei geführt.
- 5.) Mit der Galle ausgeschiedene Anteile von Bupivacain werden nicht rückresorbiert.
- 6.) Bupivacain reichert sich nicht im Darm an.

ad 1.) Diese Frage ist in der vorliegenden Arbeit nicht gesondert untersucht worden. Die Mikroflora des Gastro-intestinal-Trakts zeigt aber eine lebhaft biochemische Aktivität, besonders auch bei der Ratte. WILLIAMS, R. I. 1972 schildert zahlreiche Beispiele für Stoffwechselleistungen der Darmbakterien, deren Produkte vom Wirtsorganismus auch resorbiert werden und für ihn positive oder auch negative Folgen haben können. Substanzen, die die Wirtszellen nicht verstoffwechseln können, weil ihnen die entsprechende Enzymausstattung fehlt, können durch biochemische Aktivität von Darmbakterien so verändert werden, daß sie in den Metabolismus des Wirtsorganismus eingeschleußt werden können.

Bei der Betrachtung der Chromatogramme aus der Vena portae ergeben sich aber keine Peaks, die Metaboliten entsprechen könnten, anders als z. B. bei den Chromatogrammen aus dem Urin.

ad 2.) Ob Metaboliten resorbiert werden, läßt sich nach den vorliegenden Ergebnissen nicht sagen.

ad 3.) In der intestinalen Lymphe ist die Menge an Bupivacain - in 15 Minuten-Portionen bestimmt - so gering, daß schon exakte Bestimmungen schwierig sind, auf keinen Fall erscheint es wahrscheinlich, daß diese Mengen den Verlauf der Konzentrationskurve in der V. portae meßbar beeinflussen haben.

ad 4.) Nach COOPERMAN 1972 gibt es im Splanchnicus-Gebiet zahlreiche arterio-venöse Anastomosen. Die Beeinflussung der Leberdurchblutung und der Durchblutung im Splanchnicusgebiet durch Allgemeinanaesthetika geht hauptsächlich auf Kosten des Blutstroms in der V. portae. Auch wenn unter bestimmten Bedingungen der Blutstrom in der Art. hepatica ansteigt, fällt doch die Lebergesamtdurchblutung ab (GELMAN 1975). Unter den Bedingungen einer Regionalanaesthesie ist der Abfall der Splanchnicusdurchblutung abhängig vom arteriellen Mitteldruck. Unter toxischen Dosen von Lokalanaesthetika, wie sie in diesen Versuchen z. T. zur Anwendung kamen, kommt es zu einer deutlichen Reduzierung der Herz-Kreislauffunktion. Von daher erscheint es durchaus möglich, daß wechselnde Anteile der Gesamtdosis über Shunts an der Leber vorbei geführt werden.

ad 5.) Wie die Bestimmung von Bupivacain in der Galle nach enteraler Gabe zeigt, kommt es in der ersten Stunde des Versuchs durchaus zur Ausscheidung von Bupivacain in die Galle. Daß es sich dabei um einen normalen Ausscheidungsmodus von nativer Substanz handelt, erscheint fraglich, da die Mengen, die sich nach i. v. Gabe aus der Galle bestimmen lassen, doch sehr gering sind. Für die Konzentrationen in der Porta sind sie ohnehin bei dieser Versuchsanordnung nicht verantwortlich zu machen, da die Tiere eine Gallenfistel hatten. Eine Rückresorption von Aktivität aus dem Darm hat GOEHL nach Gabe von ^3H -Bupivacain an Ratten nachweisen können. Bei der Geschwindigkeit, mit der Bupivacain vom Darm in diesen Versuchen resorbiert wird, ist es sehr wahrscheinlich, daß native Substanz auch aus der Galle über den Darm ins Blut aufgenommen wird.

ad 6.) Ob sich im Darminhalt unverändertes Bupivacain findet, ist nicht untersucht worden. Es kommt nach den Untersuchungen von GOEHL 1973 sowie von NAKANISHI 1969 (zitiert nach HENN 1970) zu einer Anreicherung von Aktivität im Darminhalt nach Gabe von markierter Substanz, ob es sich dabei aber um Metaboliten handelt, was wahrscheinlich ist, oder um reine Substanz, ist nach diesen Untersuchungen nicht klar. HENN berichtet 1971 von eigenen Versuchen, nach denen die Toxizität von Lokalanaesthetika ansteigt, wenn man die Magenarterien ligiert. Daß sich Lokalanaesthetika auf Grund ihrer physikochemischen Eigenschaften im sauren Mageninhalt anreichern, ist gut verständlich. Nach WIDMAN 1975 wird aber über die intakte Magenschleimhaut nichts resorbiert. Ob sie das aber auch in ihrer mehr lipoidlöslichen Form unter alkalischerem pH, wie er im Dünndarm vorherrschend ist, tun, erscheint doch fraglich. Bei Berücksichtigung der geschilderten Möglichkeiten kann man den Schluß ziehen, daß die Konzentration in der V. portae noch von anderen Faktoren bestimmt wird, als der Substanz selbst, der Dosis und der Injektionsgeschwindigkeit. Es kommen als mögliche Einflußgrößen hinzu: das Ausmaß von arterio-venösen Shunts im Splanchnicusgebiet, ein Metabolismus in der Darmwand oder im Darminhalt und eine Anreicherung im Magen.

Vena hepatica

Die Ähnlichkeit im Kurvenbild des Konzentrationsverlaufs in der Vena hepatica mit denen von Aorta und Vena portae ist deutlich. Es sei noch mal an die Abbildung XI erinnert. Durch technische Schwierigkeiten konnte die Konzentration nach 120 Minuten nur in einer Probe von Vena-hepatica-Blut bestimmt werden. Die Flächen unter den Kurven sind den Mengen an Substanz proportional. Die Differenz der Flächen, die die Konzentrationskurven von Vena hepatica und Aorta umschreiben, entspricht also dem Anteil, der dem Blutstrom bei der Passage durch die Lungen entzogen wird. SJÖSTRAND et al. 1973 finden unter normalen wie azidotischen Bedingungen große Mengen von ³H-Bupivacain in der Kaninchenlunge, wenn auch der Einfluß des pH sehr deutlich ist. Auch GOEHL 1973 findet relativ große Mengen im Lungengewebe von Ratten und Affen, während BELFRAGE et al. 1975 keine Differenz

im Gehalt von Bupivacain in der A. pulmonales und den periferen Arterien finden. Eine Erklärung dafür geben die Autoren nicht an. Als Ursache für die große Aufnahme ins Lungengewebe geben SJÖSTRAND et al. 1975 den hohen Gehalt an retikulo-endothelialen Zellen in der Lunge, aber auch in Leber und Niere, mit ihrem Reichtum an sauren Mukopolysacchariden an. Die unterschiedliche Steilheit des Konzentrationsanstiegs in den drei Blutgefäßen ist Ausdruck der Diffusionsschranken, die überwunden werden müssen. Ist es im Fall der V. portae nur die Darmwand, sind es bei der V. hepatica schon Darmwand und Leber, und bei der Aorta kommt noch die Absorption in der Lunge hinzu. Die gleichen Faktoren beeinflussen auch die Höhe und den Zeitpunkt der Maxima der Kurven.

Die Konzentrationskurven in Abbildung XI lassen Überlegungen zu, die, wenn nicht einen exakten, so doch einen anschaulichen Überblick über die Leberclearance von Bupivacain erlauben.

Da die Leberdurchblutung über Vena portae und Art. hepatica gleich dem Blutstrom in der Vena hepatica ist, lassen sich die von der Leber absorbierten und verstoffwechselten Mengen an Bupivacain in Relation zum Angebot näherungsweise bestimmen. Der mit der Galle ausgeschiedene Anteil fällt bei dieser Versuchsanordnung nicht ins Gewicht, da die Tiere eine Gallenfistel haben, die entero-hepatische Zirkulation also unterbrochen ist. Die Leberdurchblutung der Ratte beträgt nach SAPIRSTEIN et al. 1960 60 ml/min/kgKG, für ein Tier von 250 g Gewicht also 15 ml/min, wovon 74,5 % auf die Vena portae und 25,5 % auf die Arteria hepatica entfallen, deren Konzentrationsverlauf mit dem der Aorta identisch ist. Die Konzentrationen im zeitlichen Verlauf in der Vena portae und Vena hepatica sind bekannt, die Flächen unter den Kurven sind den Mengen an Substanz proportional. Es läßt sich also unter Berücksichtigung der Durchblutung das Verhältnis zwischen Angebot an die Leber über Vena portae und Art. hepatica und dem verstoffwechselten und ausgeschiedenen Anteil bestimmen. Setzt man das Angebot gleich 100 %, so erscheinen in der Vena hepatica noch 79,7 %, 20,3 % werden also dem Blutstrom bei der Passage durch die Leber in einer Minute entzogen. Die biliäre Exkretion ist dabei nicht berücksichtigt.

Galle

Die Befunde aus den Versuchen mit Tieren der Gruppe II machen in der Interpretation einige Schwierigkeiten. Die geringe Zahl der verwertbaren Versuche tut ein Übriges. Soviel läßt sich aber doch daraus entnehmen: Die biliäre Exkretion von freiem Bupivacain ist erheblich grösser als in der Gruppe I. Während nach 5 mg Bupivacain /kgKG i. v. Faktoren wie das Schwellenmolekulargewicht und die Umsatzgeschwindigkeit der Leber die Größe der Gallenausscheidung von Bupivacain bestimmen, scheint hierin die Diffusion entsprechend einem Konzentrationsgefälle ein wesentlicher Faktor zu sein. Trägt man die pro 15-Minuten-Portion in der Galle ausgeschiedenen Bupivacainmengen in $\mu\text{g/ml}$ gegen den Konzentrationsverlauf in der Vena portae auf, wie in Abbildung XII, so zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit vom Blutspiegel in der Vena portae. In dieser Abbildung sind allerdings die Kurve der Mittelwerte der Gallenausscheidung nur eines Tieres gegenübergestellt. Beim Vergleich mit Befunden anderer Untersucher muß noch eine operationstechnische Variante erwähnt werden. HANSSON et al. 1967 haben die Gallenfistel 0,5 cm vor dem Duodenum angelegt und damit bei ihren Versuchen mit ^{14}C -Mepivacain sicherlich auch Pankreassekret erhalten. Bei unseren Untersuchungen liegt die Gallenfistel unmittelbar an der Leberpforte, so daß Pankreassekret ungehindert in den Darm abfließen kann. GOEHL et al. 1973 finden eine gewisse Anreicherung von ^3H -Bupivacain-Aktivität im Pankreas von Affen und Ratten. Ein Versuch, die biliäre Exkretion von Bupivacain bei niereninsuffizienten Ratten zu erfassen, ist gescheitert. Keines der Tiere hat die Versuchsdurchführung unter den gewählten Bedingungen überlebt. Nach Metaboliten in der Galle ist nicht gesucht worden. Insgesamt spielt die Ausscheidung von freiem Bupivacain in der Galle eine zu vernachlässigende Rolle.

Urin

Das Verhalten der Urinausscheidung an freiem Bupivacain zeigt eine ähnliche Tendenz wie bei den Tieren der Gruppe I. Auch hier sind die intra-individuellen Unterschiede im Urinfluß/Zeit wie auch in der Ausscheidung an freier Substanz recht groß. Die Faktoren, die die Urinausscheidung bestimmen, sind die gleichen, wie in Gruppe I. Pro Tier werden während des Untersuchungszeitraums 0,96 % der applizierten Menge unverändert ausgeschieden. Dieser Wert liegt in der gleichen Größenordnung wie in der Gruppe I. Auch die Eliminationshalbwertszeit ist in beiden Gruppen annähernd gleich, wie oben ausgeführt. Auf die Abhängigkeit von der Konzentration in der Aorta, wie sie in Abbildung XIII dargestellt ist, sei noch einmal hingewiesen.

pH-Wert

Das Verhalten des pH-Wertes und der Blutgase sind in beiden Gruppen sehr ähnlich. Deshalb erscheint es angebracht, sie für beide Gruppen gemeinsam zu besprechen.

Der Einfluß des pH auf die Organverteilung von Bupivacain ist von SJÖSTRAND et al. 1973 an Kaninchen eingehend untersucht worden. Im Falle einer Azidose kommt es zu erheblichen Verschiebungen im Gehalt der Organe an Bupivacain. Verantwortlich dafür sind höhere Blutspiegel durch Veränderungen der Membranpermeabilität. Bei einer Azidose steigt der Anteil der ionisierten Form eines Lokalanästhetikums nach der Gleichung von HENDERSON und HASSELBACH an, damit auch die anaesthetische Potenz. Der frei diffundible Anteil, der biologische Membranen passieren kann, die nicht-ionisierte Form, nimmt ab. Es kommt also während der Verteilungsphase, in der sich noch kein "steady state" etabliert hat zu einer subtotalen Verteilung der Substanz, d. h. der Verteilungsraum ist kleiner, der Blutspiegel höher. Im Falle einer intrazellulären Azidose aber ist auch der biologisch aktive ionisierte Anteil des Lokalanästhetikums bei gegebener intrazellulärer Konzentration höher. Die Gefahr von Intoxikations-

erscheinungen also größer. Ein Phänomen, das in der angelsächsischen Literatur als "diffusion trapping" bezeichnet wird. Eine Alkalose hat den gegenteiligen Effekt. Insgesamt sind die pH-Veränderungen und die der Blutgase in dieser Untersuchung sehr gering.

Zusammenfassung

Die Untersuchungen über das Schicksal von Lokalanästhetika im Organismus beschäftigen sich in der Überwiegenden Mehrzahl der Publikationen mit den unmittelbar lokalanaesthetischen Eigenschaften dieser Stoffgruppe. Mitteilungen über Basisprobleme in der Anwendung dieser Substanzen sind dagegen vergleichsweise selten. Der Grund für diese einseitige Ausrichtung des Interesses mag unter anderem darin zu suchen sein, daß eine Schmerzausschaltung mit einem Lokalanästhetikum immer noch - wenn auch durch die Renaissance regionaler Betäubungsverfahren in den letzten 10 Jahren zunehmend seltener - als eine "kleine Anaesthetie" angesehen wird. Daß dem nicht so ist, lehrt nicht zuletzt die klinische Praxis.

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, an einem etablierten tierexperimentellen Modell, der "wachen Ratte", die Verteilung von Bupivacain in verschiedenen Gefäßprovinzen und seine renale und biliäre Exkretion möglichst ohne Beeinflussung durch simultan verabreichte Medikamente zu beschreiben.

In einer Voroperation werden den Tieren, weißen, weiblichen Ratten vom Stamm Wistar II, Katheter in die Aorta abd., die Vena portae, die Vena cava inf., die Vena hepatica, in das Duodenum, den Gallengang und in die Harnblase implantiert. Nach einer Erholungszeit von wenigstens zwei Tagen werden die wachen Tiere in den Versuch genommen und die Proben gewonnen. Ihre Aufbereitung geschieht in Anlehnung an Verfahren anderer Autoren, die Analyse erfolgt gaschromatographisch. Die Konzentrationen von Bupivacain in der Aorta abd. werden nach intravenöser Gabe (Vena cava inf.) in entsprechenden Zeitabständen zwei Stunden lang verfolgt. Die Ausscheidung in der Galle und im Urin lassen sich für diesen Zeitraum quantitativ erfassen. Der Konzentrationsverlauf in der Aorta erlaubt die Bestimmung einiger pharmakokinetischer Parameter. So ergibt sich für das initiale Verteilungsvolumen V ein Wert von 298,5 ml, die Eliminationshalbwertszeit $t_{50\%}$ beträgt 24,7 Minuten und die Eliminationskonstante k_2 ergibt 1,467/h.

In einer zweiten Gruppe von Versuchstieren, die Bupivacain über die Duodenalsonde enteral appliziert bekommen, läßt sich der Konzentrationsverlauf in der Vena portae, der Vena hepatica und der Aorta bestimmen. Näherungsweise kann man eine Vorstellung über den Grad der Metabolisierung bei der Passage durch die Leber gewinnen. Ohne Berücksichtigung der biliären Exkretion erscheinen nach 79,7 % der der Leber angebotenen Substanzmenge in der Vena hepatica, 20,3 % werden also dem Blutstrom bei der Passage durch die Leber entzogen. Der Konzentrationsverlauf in der Aorta liefert die wichtigsten Daten für die Eliminationskinetik, die erwartungsgemäß eine gute Übereinstimmung mit den Werten nach intravenöser Injektion ergibt. k_2 ergibt 1,99/h, für $t_{50\%}$ errechnen sich 20,89 Minuten. Gallen- und Urinausscheidung werden quantitativ erfaßt, die biliäre Exkretion ist unter den gewählten Bedingungen so gering, daß man den enterohepatischen Kreislauf vernachlässigen kann.

An einer dritten Gruppe von Tieren werden die Auswirkungen der intravenösen und enteralen Gabe von Bupivacain auf die Blutgase und den Säure-Basen-Haushalt untersucht. Signifikante Veränderungen lassen sich nicht feststellen.

Die Ergebnisse zeigen, daß sich das gewählte Versuchsmodell gut für Untersuchungen zum Schicksal von Lokalanästhetika im Organismus eignet. Die gewonnenen Ergebnisse werden interpretiert und an Hand der Literatur in ihrer Aussagekraft diskutiert.

Literaturverzeichnis

ABU-MADI, M., KESZLER, G., YACOB, O. (1975)

A Method for Prevention of Cardiovascular Reactions to Laryngoscopy and Intubation

Can. Anaesth. Soc. J. 22 316

ALBERT, J., LÖFSTRÖM, B. (1965)

Bilateral ulnar nerve blocks for evaluation of lokal anaesthetic agents.

Acta anaesth. scand. 9 1

ALDRETE, J. A., HOMATAS J., BOYES, R. N., STARZL, T. E. (1970)

Effects of Hepatectomy on the Disappearance Rate of Lidocaine from Blood in Man and Dog

Anasth. Analg. 49 687

AMARANATH, L., ANDERSEN, N.B. (1974)

The Effects of Anaesthetics on the Permeability to Water of the Inactivated Toad Bladder

Anaesthesiology 40 168

ANDERSEN, N. B., AMARANATH, L. (1973)

Anaesthetic Effects on Transport Across Cell Membranes

Anesthesiology 39 126

AZIZ, O., HABERICH, F. J., NOWACKI, P. E., (1964)

Technik der Dauerkatheterisierung der Vena portae und Vena cava caudalis an der wachen Ratte

Naturwissenschaften 51 537

BELFRAGE, P., IRESTED, L., BERLIN, A. (1975)

Concentration of Bupivacaine in Arterial and Venous Plasma After Epidural Anaesthesia in Man and After Intramuscular Administration in Dog.

Acta anaesth. scand. 19 85

BENTHE, H. F., GÖTHERT, M., von KLINGGRÄFF, G. (1973)

Zur negativ-inotropen Wirkung von Inhalationsnarkotika und zur Kompensation dieses Effektes durch Herzglykoside

Der Anaesthesist 38 20

BIEBUYCK, J. F. (1973)

Effects of Anaesthetic Agents on Metabolic Pathways:

Fuel Utilisation and Supply During Anaesthesia

Brit. J. Anaesth. 45 263

BIETER, R. N., CUNNINGHAM, R. W., LENZ, O., MC NEARNEY, J. J. (1936)

Threshold Anesthetic and Lethal Concentrations of Certain Spinal Anesthetics in the Rabbit

J. Pharm. Exper. Ther. 57 221

BIHLER, K. (1969)

Anaesthesiebedingte Veränderungen der Nierenfunktion und der renalen Elektrolytexcretion

Der Anaesthesist 18 396

BOYES, R. N. (1975)

A Review of the Metabolism of Amid Local Anesthetics Agents

Brit. J. Anaesth. 47 225

BROWN, B. R., CROUT, J. R. (1971)

A Comparativ Study of the Effects of Fife General Anesthetics on Myocardial Contractility

Anesthesiology 34 236

BROWN, B. R. (1972)

Effects of Inhalation Anesthetics on Hepatic Glucuronid Conjugation

A Study of the Rat in vitro

Anesthesiology 37 483

BURNS, J. (1973)

Role of Biotransformation in:

PAPPER, F. M., KITZ, R. J.,

Uptake and Distribution of Anaesthetic Agents

McGraw-Hill Book Company INC New York Toronto London 177

COOPERMANN, L. H. (1972)

Effects of Anaesthetics on the Splanchnic Circulation

Brit. J. Anaesth. 44 967

COVINO, B. G., VASSALLO, H. G. (1976)

Local Anesthetics

Mechanism of Action and Clinical Use

Grune and Stratton, INC

New York San Francisco London

CRAWFORD, O. B. (1975)

Diskussionsbeitrag

Brit. J. Anaesth. 47 262

DUCE, B. R., ZELECHOWSKI, G., CAMANGIS, G., SMITH, E. R. (1969)

Experimental Epidural Anaesthesia in the Cat With Lidocaine

and Amethocaine

Brit. J. Anaesth. 41 579

EUSTACE, P. W., HAILEY, D. M., COX, A. G., BAIRD, E. S. (1975)

Biliary Excretion of Diazepam in Man

Brit. J. Anaesth. 47 983

FINGL, E., WOODBURY, D. M. (1975)

Pharmacokinetics In:

GOODMAN, L. S., GILMAN, A.

The Pharmacological Basis of Therapeutics Fifth Edition

McMilan Publishing CO. INC New York

FOLDES, F. (1976)

Persönliche Mitteilung

GELMAN, S. J. (1975)

The Effect of Enteral Oxygen Administration on the Hepatic Circulation
During Halothane Anaesthesia: Experimental Investigation

Brit. J. Anaesth. 47 1253

GELMANN, S. J. (1975)

The Effect of Enteral Oxygen Administration on the Hepatic Circulation
During Halothane Anaesthesia: Clinical Observations

Brit. J. Anaesth. 47 1261

GONHEIM, M. M., PANDYA, H. (1974)

Plasma Protein Binding of Bupivacaine and its Interaction with
Other Drugs in Man

Brit. J. Anaesth. 46 435

GLADKE, E., von HATTINGBERG, H. M. (1973)

Pharmakokinetik

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York

GOEHL, T. J., DAVENPORT, J. B., STANLEY, M. J. (1973)

Distribution, Biotransformation and Excretion of Bupivacaine in
the Rat and the Monkey

Xenobiotica 3 761

GREENE, N. M. (1969)

Physiology of Spinal Anesthesia

Second Edition The Williams and Wilkins CO

Baltimore

HANSSON, E., HOFFMANN, P., KRISTERSON, L. (1965)

Fate of Mepivacaine in the Body:

II Excretion and Biotransformation

Acta pharmacol. et Toxicol. 22 213

HEMPEL, V., von KÜGELGEN, C., REMMER, H. (1975)

Der Einfluß flüchtiger Narkosemittel auf den Fremdstoffabbau in der Leber

Anaesthesist 24 400

HENN, F., BRATTSAND, R. (1966) '

Some Pharmacological and Toxicological Properties of a New Long-Acting Lokal Analgesic, Lac-43 (Marcaine^R), in Comparison with Mepivacaine and Tetracaine

Acta anaesth. scand. Suppl. XXI 9

HENN, F. (1971)

Einige Bemerkungen zu den pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften von Bupivacain

NOLTE, H., MEYER, J.

In: Regionale Anaesthesie mit dem Langzeitanästhetikum Bupivacain
Internationales Symposium am 31.1.1970 in Bad Deynhausen

Georg Thieme Verlag Stuttgart 13

HICKEY, R. F., VISICK, W. D., FAIRLEY, H. B., FOURCADE, H. E. (1973)

Effects of Halothane Anesthesia on Funktional Residual Capacity and Alveolar-Arterial Exygen Tension Difference

Anesthesiology 38 20

HIMMELMANN, G. W. (1976)

IMBIS Marburg Persönliche Mitteilung

HIROM, P. C., MILLBURN, Pl, SMITH, R. L., WILLIAMS, R. T. (1972)

Species Variations in the Threshold Molecular-Weight Factor for the Biliary Excretion of Organic Anions

Biochem. J. 129 1071

JOHNSTONE, I. D. A. (1973)

The Metabolic and Endocrine Response to Injury: A Review

Brit. J. Anaesth. 45 252

DE JONG, R. H., HEYVNER, J. E. (1973)

Diazepam and Lidocain-induced Cardiovascular Changes

Anesthesiology 39 633

KENNEDY, W. P., SAWYER, T. K., GERBERSHAGEN, H. U., CUTLER, R. E.,

ALLEN, G. (1969)

Systemic Cardiovascular and Renal Hemodynamic Alterations During
Peridural Anesthesia in Normal Man

Anesthesiology 31 414

KETTLER, D. (1973)

Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des Herzens in Narkose

Anaesthesiologie und Wiederbelebung 67

Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York

KORTILLA, K., HÄKKINEN, S., LINNOILA, M. (1975)

Side Effects and Skills Related to Driving After Intramuscular
Administration of Bupivacaine and Etidocaine

Acta anaesth. scand. 19 384

KRISTERSON, L., HOFFMANN, P., HANSON, E. (1965)

Fate of Mepivacaine in the Body

I Whole-Body Autoradiographic Studies of the Distribution of

¹⁴C-labelled Mepivacaine in Mice

Acta pharmacol. toxicol. 22 205

LEBEAUX, M. I. (1973)

Experimental Epidural Anesthesia in the Dog with Lignocaine and
Bupivacaine

Brit. J. Anaesth. 45 549

LUDUENA, F. P. (1957)

Experimental Spinal Anesthesia

Arch. int. pharmacodyn. CIX 143

MAGNO, R., BERLIN, A., KARLSON, K., KJELMER, I. (1976)

Anesthesia for Cesarean Section IV

Placental Transfer and Neonatal Elimination of Bupivacaine

Following Epidural Anesthesia for Electiv Cesarean Section

Acta anaesth. scand. 20 141

HYMEN, M. D., SHNIDER, S. M. (1971)

Maternal and Neonatal Blood Concentrations of Bupivacaine

Associated with Obstetrical Conduction Anesthesia

Anesthesiology 34 81

MORIKAWA, K. I., BONICA, J. J., TUCKER, G. T., MURPHY, T. M. (1974)

Effect of Acute Hypovolaemia on Lignocaine Absorbtion and

Cardiovascular Response Following Epidural Block in Dogs

Brit. J. Anaesth. 46 631

OYAMA, T. (1973)

Endocrine Responses to Anaesthetic Agents

Brit. J. Anaesth. 45 276

PRICE, H. L., COOPERMANN, L. H., WARDEN, J. C., MORRIS, J. J.,

SMITH, T. C. (1969)

Pulmonary Hemodynamics during General Anesthesia in Man

Anesthesiology 30 629

REYNOLDS, F., BECKET, A. H. (1968)

The Determination of Bupivacaine, Lidocaine and Mepivacaine in
Human Blood

J. Pharm. Pahrmacol. 32 704

REYNOLDS, F. (1971)

Metabolism and Excretion of Bupivacaine in Man

A Comparison with Mepivacaine

Brit. J. Anaesth. 43 33

SAPIRSTEIN, L. A., SAPIRSTEIN, E. H., BREDEMEYER, A. (1960)

Effect of Hemorrhage on the Cardiac Output and its

Distribution in the Rat

Circulat. Res. 8 135

SCHANKER, L. S. (1973)

Pharmacological Implications of Drug Ionisation

In: PAPPER, F. M., KITZ, R. J.

Uptake and Distribution of Anaesthetic Agents

Mc Grow-Hill Book Company INC

SCOTT, D. B., JEBSON, P. J. R., BOYES, R. N. (1973)

Pharmacokinetic Study of the Local Anaesthetics Bupivacaine

(Marcain^R) and Etidocaine (Duranest^R) in Man

Brit. J. Anaesth. 45 1010

SCOTT, D. B., LITTLEWOOD, D. G., COVINO, B. G., DRUMMOND, G. B. (1976)

Plasma Lidocaine Concentrations Following Endotracheal Spraying

with an Aerosol

Brit. J. Anaest. 48 899

SJÖSTRAND, U., WIDMANN, B. (1973)

Distribution of Bupivacaine in the Rabbit Under Normal and Acidotic
Conditions

Acta anaesth. scand. Suppl. 50 5

SOGA, D., BEER, F. (1972)

Myokotraktilität und Narkose

Der Anaesthesist 21 165

TELIVUO, L. (1963)

A new long-acting local anaesthetic solution for pain relief
after thoracotomy

Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 52 513

THOMAS, J., CLIMIE, C. R., MATHER, L. E. (1969)

The Maternal Plasma Levels and Placental Transfer of Bupivacaine
Following Epidural Analgesia

Brit. J. Anaesth. 41 1035

TUCKER, G. T. (1970)

Determination of Bupivacaine and Other Anilid-Type Local
Anaesthetics in Human Blood and Plasma by G. L. C.

Anesthesiology 32 255

TUCKER, G. T., BOYES, R. N., BRIDENBAUGH, P. O., MOORE, D. C. (1970)

Binding of Anilide Type Local Anaesthetics in Human Plasma.

I Relationship Between Binding, Physicochemical Properties and
Anaesthetic Activity

Anesthesiology 33 287

TUCKER, G. T., BOYES, R. N., BRIDENBAUGH, P. O., MOORE, D. C. (1970)

Binding of Anilide-Type Local Anaesthetics in Human Plasma

II Implications in vivo, with Special Reference to Transplacental
Distribution

Anesthesiology 33 304

TUCKER, G. T., BOAS, R. A. (1971)

Pharmacokinetic Aspects of Intravenous Regional Anesthesia

Anesthesiology 34 538

TUCKER, G. T., MATHER, L. E. (1975)

Pharmacokinetics of Local Anaesthetic Agents

Brit. J. Anaesth. 47 213

WHITE, P. F., JOHNSTONE, R. R., PUDWILL, A. S. (1975)

Interaction of Ketamine and Halothane in Rats

Anesthesiology 42 179

WIDMANN, B. (1964)

Clinical trial of a new local anaesthetic (Lac-43) with the aid of the pin prick and ninhydrine methods in finger blocks

Acta anaesth. scand. 8 219

WIDMAN, B. (1975)

Plasma Concentrations of Local Anaesthetic Agents in Regard to Absorption, Distribution and Elimination with Special Reference to Bupivacaine

Brit. J. Anaesth. 47 231

WILLIAMS, R. T. (1972)

Toxicological Implications of Biotransformation by Intestinal Microflora

Toxicology and Applied Pharmacology 23 769

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Würzburg

Bauereisen, Briegleb, Fasold, Hartmann, Hink, Hüning, Krause,
Neubert, Peiper, Rapp, Rauhut, Roedig, Scheer, Schiebler, Schießler,
Simonis, Turba, Wüstenfeld,

in Düsseldorf

Baron, Bruns, Herms, Hirche, Hopf, Hüter, Kiesselbach, Lochner,
Meesen, Rosenbauer, Schadewald, Schild, Schulz, Staib,

in Marburg

Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dölle, Exner, Gedigk, Glogner,
Grebe, Haan, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Herrmann, Heuser, Hildebrand,
Hupe, Jacob, Knauff, Koransky, Kreutzer, Kunz, Lang, Lehmann-Grube,
Linneweh, Mann, Mannheim, Martini, du Mesnil de Rochemont, Meyer-Barten-
rath, Milbrand, Nocke, Oehme, Oehmig, Oepen, Poetschke, Pots, Rodeck,
Rohen, Schirren, Schmid, Schmitz-Moormann, Schleyer, Schlosser,
Schrappé, Schweiger, Seidel, Siegert, Sieß, Straub, Vogel, Voss,
Wendt, Werner.

Lebenslauf

Am 22.3.1944 wurde ich als Sohn des Studienrates Klemens Fricke und seiner Ehefrau Maria, geb. Lammers in Bocholt geboren. Mein Vater geriet in russische Kriegsgefangenschaft und gilt als verschollen. Sein genaues Todesdatum ist nicht bekannt.

1950 - 1954 Volksschule in Bocholt

1954 - 1964 St. Georg-Gymnasium in Bocholt

20.2.1964 Reifeprüfung in Bocholt

1964 - 1966 Medizinstudium in Würzburg 4 Semester

1966 - 1967 Medizinstudium in Düsseldorf 3 Semester

1967 - 1970 Medizinstudium in Marburg 6 Semester, davon
1 Urlaubs-Semester

31.7.1970 Staatsexamen in Marburg

22.7.1971 Approbation

5.4.1976 Facharztanerkennung für Anaesthesie

Seit 1968 bin ich verheiratet

Experimentelle Untersuchungen stellen in gewissem Sinne immer das Ergebnis einer Teamarbeit dar. Ohne die hilfreiche Anteilnahme anderer wäre diese Arbeit für mich nicht durchführbar gewesen. Ich habe an dieser Stelle vor allem folgenden Personen zu danken: Herrn Prof. Dr. med. R. Dennhardt, dessen mitreißendes Engagement diese Arbeit von der Planung bis zum Abschluß begleitet hat. Den Herren W. Reschke und G. Stöckert für ihre freundliche Bereitschaft bei der Einweisung in tierexperimentelles Operieren und laborchemisches Arbeiten. Herrn Prof. Dr. med. F. J. Haberich bin ich die Benutzung der Möglichkeiten des Instituts für angewandte Physiologie der Universität Marburg zu Dank verpflichtet, ebenso Herrn Dr. med. G. W. Himmelmann für seine Hilfestellung bei der Lösung statistischer und mathematischer Probleme. Herrn T. Mazola möchte ich für die Photographien der Abbildungen danken.

Herrn Prof. Dr. med. H. Lennartz gilt mein Dank für die Übernahme des Correfferats.

Last not least hat meine Frau durch ihre Anteilnahme und Toleranz die Fertigstellung dieser Arbeit gefördert.

